



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101883763 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 20

(21) 申请号 200880119686. 9 *C07D 493/18*(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 03 (56) 对比文件

(30) 优先权数据 CN 1993342 A, 2007. 07. 04,
60/997, 625 2007. 10. 03 US 审查员 胡振

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2010. 06. 02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2008/078762 2008. 10. 03

(87) PCT国际申请的公布数据
W02009/046308 EN 2009. 04. 09

(73) 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司
地址 日本东京都

(72) 发明人 C·蔡斯 A·远藤 F·G·方 J·李

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 梁谋 刘健

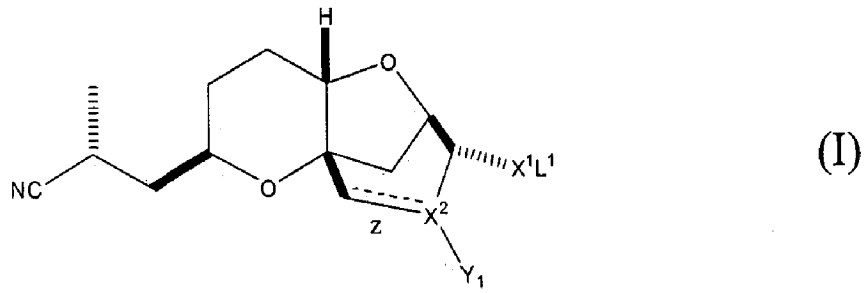
(51) Int. Cl.
C07D 307/28(2006. 01)
C07D 307/33(2006. 01)
C07D 493/08(2006. 01)

权利要求书2页 说明书34页

(54) 发明名称
用于合成软海绵素 B 类似物的中间体和
方法

(57) 摘要
描述了用于合成软海绵素 B 类似物的中间体的合成方法。

1. 一种式 (I) 化合物：



其中：

z 为双键；

X²为 C；

X¹为 O；

L¹为 C₁-C₈烷基羰基；且

Y¹为氢；或者

z 为单键；

X²为 CH 或 O；

X¹为 O；

Y¹为卤素、氢或 O-L²，或当 X²为 O 时，不存在 Y¹；和

L¹为氢或 C₁-C₈烷基羰基；

L²为氢；或

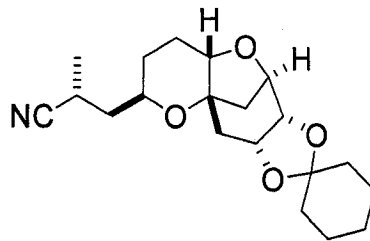
L¹和 L²一起为亚环己基，

条件是，当 Y¹为卤素时，与其结合的碳具有 S 构型，且当 Y¹为 O-L²时，与其结合的碳具有 R 构型。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 L¹为 C₁烷基羰基。

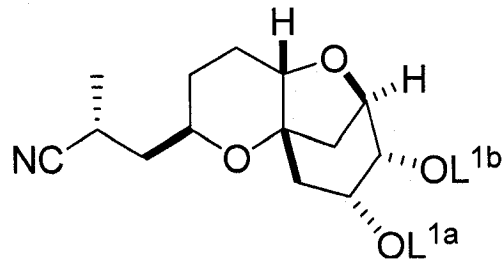
3. 权利要求 1 的化合物，其中 L¹为 C₁-C₈烷基取代的羰基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物为：



化合物 AD。

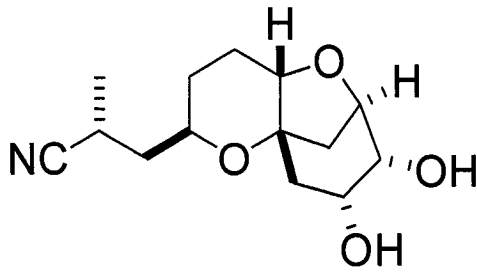
5. 权利要求 1 的化合物，其中所述式 (I) 化合物为式 (Ib)：



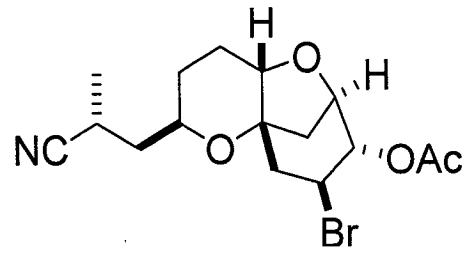
(Ib)

其中 L^{1a}为氢,且 L^{1b}是氢或如权利要求 1 所定义的保护基团,或 L^{1a}和 L^{1b}一起为如权利要求 1 所定义的二价保护基团。

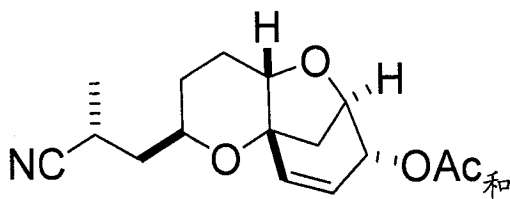
6. 选自以下的化合物：



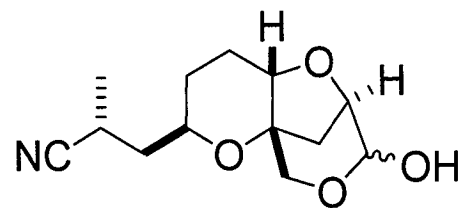
化合物 AJ



化合物 AK



化合物 AL



化合物 AM。

用于合成软海绵素 B 类似物的中间体和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2007 年 10 月 3 日提交的 U. S. S. N. 60/997, 625 的优先权, 其整体内容都通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及合成具有药学活性如抗癌或抗有丝分裂(阻滞有丝分裂)活性的软海绵素 B 及其类似物的方法。B-1939(也被称为 E7389 或 eribulin), 一种软海绵素 B 类似物, 已被报道可有效治疗癌症和其它增殖性疾病, 所述疾病包括黑素瘤、纤维肉瘤、白血病、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、骨肉瘤、前列腺癌、肺癌和 ras- 转化的成纤维细胞。

[0005] 软海绵素 B 为在延伸的碳框架上包含多个手性中心的结构复杂的天然海洋产物。由于天然来源的软海绵素 B 供应量有限, 合成软海绵素 B 的方法对于开发软海绵素 B 类似物的全部药用潜力而言具有价值。在 1992 年, (Aicher, T. D. et al., J. Am. Chem. Soc. 114 : 3162-3164) 中公开了合成软海绵素 B 类似物的方法。WO 2005/118565(EISAI COMPANY, LTD.) 中描述了合成软海绵素 B 类似物包括 B-1939 的方法。WO 2005/118565 中描述的方法比 Aicher 描述的方法具有几种实用性的优势, 包括但不限于几种可提高质量控制、重现性和处理量(throughput)的晶状中间体的发现。尽管存在这些优势, 但还特别存在几种涉及 C14-C26 片段的限制处理量的色谱纯化法。例如, C14-C26 片段在 C17、C20、C23 和 C25 包含 4 个手性中心, 需要用色谱法来控制该片段的质量。更明确地, C25 手性中心部分没有高度选择性, 并且由于在 C14-C26 合成后期没有晶状中间体, 实际上无法增强其选择性。

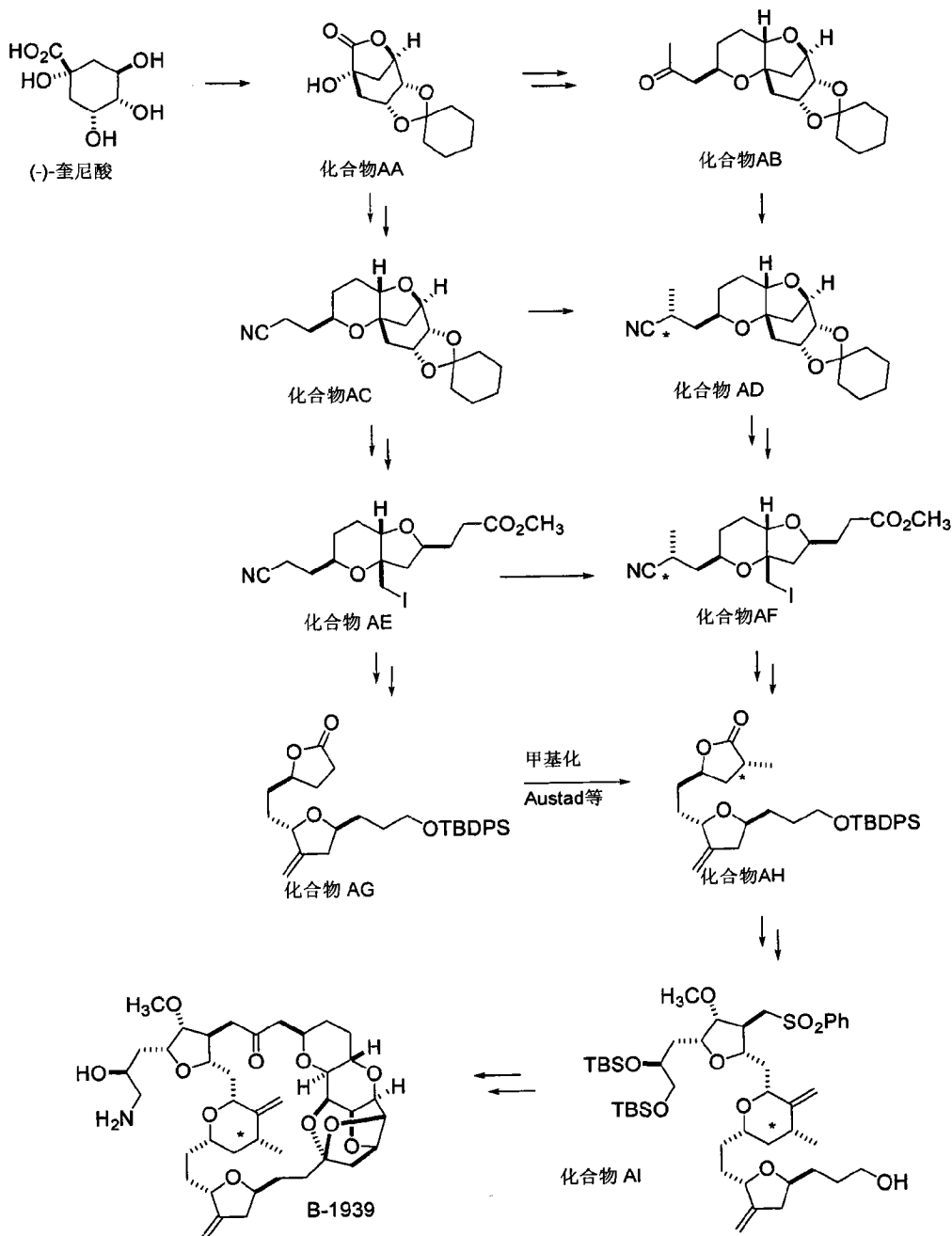
[0006] 需要更有效、成本更低、更实用的方法来合成软海绵素 B 类似物, 特别是 B-1939。

[0007] 简述

[0008] 本发明涉及按照下面方案 1 中示例的方法从 (-)-奎尼酸合成软海绵素 B 类似物如 B-1939 的方法。该方法引入了许多可显著提高所合成化合物的立体化学质量并减少对色谱步骤的需求的新型晶状中间体。与前面描述的方法不同, 本发明要求保护的方法实际上更适于药学生产。

[0009] 本发明还涉及本文公开的新型中间体。

[0010]



[0011] 方案 1

[0012] W0 2005/118565 公开了制备软海绵素 B 类似物如 B-1939 的方法, 所述方法包括以下合成路线: (1) 从 (-)-奎尼酸制备式 Ia 化合物, (2) 从化合物 AG 制备 B-1939。两种合成路线都适合用于本发明的方法, 其通过引用并入本文。

[0013] 本发明的方法与 W0 2005/118565 中公开的方法的不同之处在于从化合物 AA 合成化合物 AH 的过程。特别地, 本发明公开了经由 α -甲基化的脞通过平衡和选择性地结晶所需的 C25 异构体的方法在方案 1 中的相关化合物中产生标有星号 (*) 的 C25 手性中心的高效方法。在 W0 2005/118565 描述的方法中, 通过向化合物 AG 加上甲基来合成化合物 AH, 如上所示。该反应产生 C25 手性中心。所述反应的产物为围绕该手性中心具有每种可能构型的非对映异构体的混合物。如 W02005/118565 中所公开, 可用色谱法从非对映异构混合物中部分分离化合物 AH; 但是, 化合物 AH 的其余非对映异构体会在随后的反应步骤中导致不

需要的杂质,所述杂质只能通过另外的纯化操作除去。

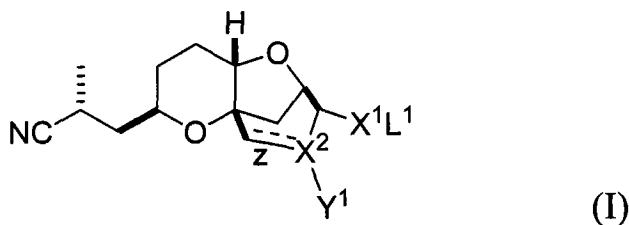
[0014] 与前述合成软海绵素 B 类似物的方法不同,本发明的方法涉及在合成化合物 AH 的早期形成 C25 手性中心。几种甲基化的中间体,包括化合物 AD 和化合物 AF,为可结晶的。通过用本发明的方法使一种或多种甲基化的中间体结晶,可制得基本上非对映异构纯的包含化合物 AH 的组合物,例如,化合物 AC 可被甲基化得到化合物 AD。当生成化合物 AD 时,产生了 C25 手性中心,就是关于化合物 AH 所讨论的同样的手性中心。当该反应发生时,会围绕那个手性中心产生具有每种可能立体异构构型的非对映异构混合物。尽管甲基化本身立体选择性很低,但令人惊讶的是,化合物 AD 的所需非对映异构体可立体选择性地结晶。而且,不需要的 C25 立体异构体可在所需的 C25 立体异构体的结晶条件下被差向异构化。因此,结晶诱导的动态拆分 (CIDR) 可提高 C25 立体异构体的产率和质量。

[0015] 在从化合物 AD 至化合物 AH 的合成路线中产生的几种其它中间体也可从反应混合物中结晶出来,可得到比前面公开的方法能得到的更高纯度的化合物 AH 的组合物。特别地,化合物 AF 为晶状化合物,而相应的非甲基化的化合物 AE 需要用色谱法纯化。化合物 AF 可从化合物 AD 合成,或者,其可通过化合物 AE 的甲基化来合成。

[0016] 从用于合成软海绵素 B 类似物的过程中除去色谱法步骤显著提高了产品收率和重现性,同时降低了成本和生产时间。本方法还在制备过程的相当早的时间点,甚至早在化合物 AH 和化合物 AI 的制备中解决了拆分手性中心的难题。B-1939 采用如 WO/2005/118565 中描述的方法从化合物 AI 合成。

[0017] 在一个实施方案中,本发明至少部分涉及获得包含式 (I) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物。所述方法包括在适当的结晶条件下从非对映异构混合物中结晶出式 (I) 化合物,以得到含式 (I) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物。式 (I) 化合物为:

[0018]



[0019] 其中:

[0020] z 为单键或双键,条件是当 z 为双键时, X²为 C 且 Y¹为氢;条件是当 z 为单键时, X²为 CH 或 O;

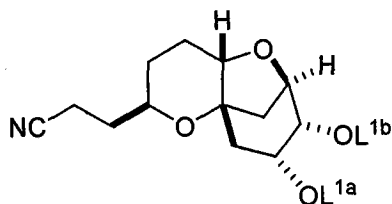
[0021] X¹为 O、S 或 CN,条件是当 X¹为 CN 或 S 时, X²为 O;

[0022] Y¹为卤化物、氢或 O-L²,或当 X²为 O 时, Y¹不存在;和

[0023] L¹和 L²独立选自氢和保护基团,或 L¹和 L²一起为保护基团,条件是当 X¹为 CN 时, L¹不存在;及其盐。除式 (I) 化合物外,本发明还涉及基本上不含非对映异构体的式 (I) 化合物的组合物。

[0024] 在另一实施方案中,本发明还涉及从式 (Ia) 的化合物制备式 (Ib) 化合物的非对映异构纯的组合物,其中式 (Ia) 的化合物为:

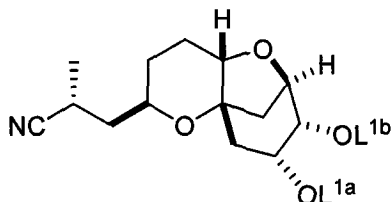
[0025]



(Ia)

[0026] 式 (Ib) 的化合物为：

[0027]

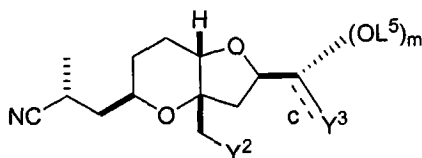


(Ib)

[0028] 其中 L^{1a}和 L^{1b}独立选自氢和保护基团,或 L^{1a}和 L^{1b}一起为二价保护基团,条件是当式 (Ia) 和 (Ib) 的 L^{1a}相同且式 (Ia) 和 (Ib) 的 L^{1b}也相同。当 L^{1a}或 L^{1b}为保护基团时,其优选选自 C₁-C₆烷基醚、芳基 (C₁-C₆) 烷基醚、甲硅烷基 (C₁-C₁₀) 醚、C₁-C₆烷基酯、环状 C₁-C₆缩醛、环状 C₂-C₇缩酮和环状碳酸酯。所述方法包括将式 (Ia) 的化合物在烷基化条件下反应得到包含式 (Ib) 化合物及其非对映异构体的混合物;在适当的结晶条件下,从所述混合物中结晶出式 (Ib) 化合物。

[0029] 在另一实施方案中,本发明至少部分涉及获得包含式 (II) 化合物的基本上非对映异构纯的组物的方法。所述方法包括在第二种适当的结晶条件下,从非对映异构体混合物中结晶出式 (II) 化合物,以得到包含式 (II) 化合物的基本上非对映异构纯的组物。式 (II) 化合物为：

[0030]



(II)

[0031] 其中：

[0032] c 为单键或双键,条件是当 c 为双键时, m 为 0,且 Y³为 O 或 CHCO₂-L³,条件是当 c 为单键时, m 为 0 或 1 且 Y³为 CH₂O-L³、CH₂CO₂-L³或 CH₂CH₂O-L³;

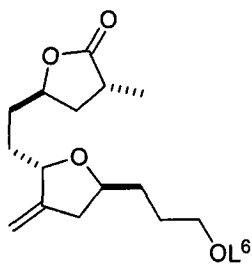
[0033] Y²为 C₁-C₇磺酸酯、O-L⁴或卤化物；

[0034] L⁴为氢或保护基团；和

[0035] L³和 L⁵各自独立为氢或保护基团,或 L³和 L⁵一起为保护基团,或其盐。除式 (II) 化合物外,本发明还涉及基本上不含非对映异构体的式 (II) 化合物的组物。

[0036] 在又一实施方案中,本发明还涉及化合物式 (III) 的化合物及其盐：

[0037]

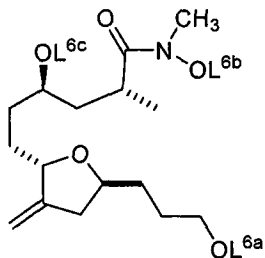


(III)

[0038] 其中 :L⁶为氢或保护基团。

[0039] 在又一实施方案中,本发明还涉及包含式 (IIIa) 化合物的组合物:

[0040]



(IIIa)

[0041] L^{6a}、L^{6b}和 L^{6c}各自为保护基团,或其盐,其中所述组合物基本上不含非对映异构体。

[0042] 此外,本发明还涉及包含选自式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III) 和 (IIIa) 的化合物的组合物。

[0043] 详述

[0044] 本发明至少部分涉及制备和结晶可用于合成软海绵素 B 及其类似物的中间体和其化合物的方法和中间体。

[0045] A. 定义

[0046] 为了使本发明更容易理解,首先定义某些术语。其它定义在整个详述中阐述。

[0047] 术语“乙酰基”是指酰基(如 -C(=O)-CH₃)和 C₁-C₈烷基取代的羰基(如 -C(=O)-(C₁-C₇烷基))。优选地,所述乙酰基为酰基。

[0048] 术语“烷基”是指具有一个或多个碳原子的饱和烃基,包括直链烷基(如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)、环状烷基(或“环烷基”或“脂环族”或“碳环”基团)(如环丙基、环戊基、环己基等)、支链烷基(异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基等)和烷基-取代的烷基(如烷基-取代的环烷基和环烷基-取代的烷基)。术语“烯基”和“炔基”是指类似于烷基的不饱和脂肪族基团,但其分别至少包含一个碳-碳双键或叁键。

[0049] 术语“烷氧基”是指通过氧原子与分子剩余部分连接的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。所述烷氧基可为直链或支链的。优选的烷氧基包括甲氧基。

[0050] 术语“杂环基”是指类似于碳环基团的闭环结构,其中环上的一个或多个碳原子为碳以外的元素,如氮、硫或氧。杂环基可为饱和或不饱和的。另外,杂环基(如吡咯基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基、嘌呤基和呋喃基)可具有芳香性质,在这种情况下它们可被称为“杂芳基”或“杂芳族”基团。杂环基的实例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、茶啶、吡啶、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、氮杂嘌呤或吡嗪。

[0051] 术语“胺”或“氨基”是指式 $-NR^aR^b$ 的未被取代或被取代的部分,其中 R^a 和 R^b 各自独立为氢、烷基、芳基或杂环基,或 R^a 和 R^b 与连接它们的氮原子一起形成环上具有 3-8 个原子的环状部分。因此,除非另有说明,术语氨基包括环状氨基部分如哌啶基或吡咯烷基。

[0052] 关于连接性,“芳基烷基”,如,为被芳基取代的烷基(如苯基甲基(即苄基))。“烷基芳基”部分为被烷基取代的芳基(如对甲基苯基(即对甲苯基))。因此,术语咪唑基-烷基是指被咪唑基部分取代的烷基。

[0053] 术语“磺酸酯”是指下式的部分 $:R-SO_2-O-$,其中 R 为 C_1-C_4 烷基或 C_6-C_8 芳基。磺酸酯的实例包括甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、三氟甲烷磺酸酯(三氟甲磺酸酯)、对甲苯磺酸酯(甲苯磺酸酯)和苯磺酸酯(bensylate)。

[0054] 在说明书和附图中所用的任选单/双键用实线和第二根虚线一起表示,这是指两个碳原子之间的共价连接可为单键或双键。例如,下面的结构:

[0055]



[0056] 可表示丁烷或丁烯。

[0057] 术语“保护基团”是指可从化合物中裂解得到本领域熟练技术人员想要保护的羟基、巯基(thiol)、羧基或其它官能团。通常,所选的保护基团在针对分子中其它部分的反应期间需能抵抗裂解。可选择酸不稳定的(如在酸存在下裂解)、碱不稳定的(如在碱存在下裂解)或其它选择性可裂解的保护基团。保护基团对本领域熟练技术人员来说是众所周知的。可在“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”,第三版, John Wiley & Sons, Inc 中发现合适的保护基团的实例。

[0058] 保护基团的实例包括但不限于 C_1-C_{12} 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{15} 烷基甲硅烷基部分(如当与相邻的氧键合时可生成烷基甲硅烷基醚的部分)、芳基(C_1-C_6) 烷基、碳酸酯和 C_1-C_6 烷氧基-(C_1-C_6) 烷基(如甲氧基甲基)。

[0059] C_1-C_{10} 烷基甲硅烷基保护基团的实例包括但不限于三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三丙基甲硅烷基(如当与相邻的氧连接时可形成三甲基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二苯基甲硅烷基醚或三异丙基甲硅烷基醚)。优选地,所述烷基甲硅烷基保护基团为叔丁基二甲基甲硅烷基醚。

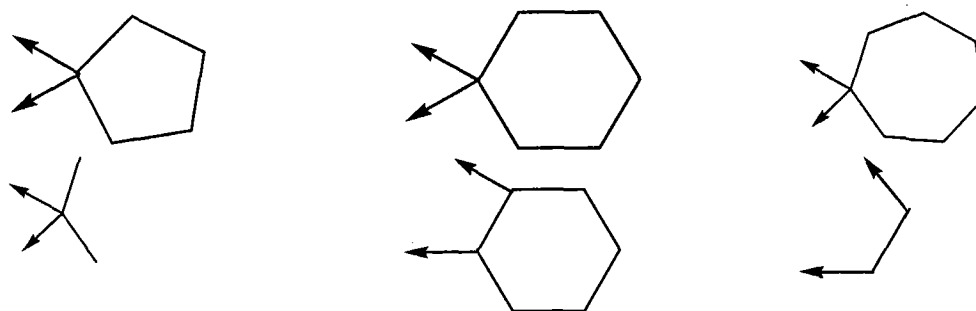
[0060] C_1-C_6 烷基保护基团的实例包括甲基和叔丁基(如当与相邻的氧原子连接时形成甲基醚和叔丁基醚)。

[0061] 芳基(C_1-C_6) 烷基保护基团的实例包括 3,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基、苄基或三苯甲基(如当与相邻的氧原子连接时形成 3,4-二甲氧基苄基醚、对甲氧基苄基醚、苄基醚或三苯甲基醚)。

[0062] 具有两个或多个需保护基团(如羟基和/或巯基(thiol))的化合物可采用与需要保护的羟基和/或巯基两者都相连的保护基团来一起保护。这些保护基团在本文也被称为“二价保护基团”。可保护两个羟基和/或巯基的二价保护基团的实例包括但不限于 C_1-C_6 缩醛、 C_2-C_6 缩酮和环状碳酸酯。环状保护基团的实例包括但不限于丙酮化合物(acetonide)、亚苄基(benzylidene),和,优选地,亚环己基(cyclohexylidene)。可保护两个羟基和/或巯基的保护基团的实例包括下面列出的基团。箭头表示化合物上与羟基或巯

基连接的部分：

[0063]



[0064] 术语“可接受盐”是指本发明的方法可接受的本发明化合物的盐，如软海绵素 B 类似物的中间体的合成。

[0065] 本发明的化合物性质上为酸性，可形成多种碱盐。可用作制备性质上为酸性的本发明化合物的可接受碱盐的化学碱试剂为可与所述化合物形成碱盐的那些化学碱。这些碱盐包括但不限于那些衍生自这些药学可接受阳离子的碱盐如碱金属阳离子（如钾和钠）和碱土金属阳离子（如钙和镁）、铵或水溶性胺加成盐如 N-甲基葡萄糖胺-(葡甲胺)和低级烷醇胺和其它药学可接受有机胺的碱盐。可用常规方法与阳离子形成性质为酸性的本发明化合物的碱加成盐。

[0066] 术语“抗溶剂”包括其中目的化合物基本上不溶的有机溶剂。本发明式 (II) 化合物的抗溶剂的实例包括非极性有机溶剂如庚烷。

[0067] 术语“烷基化试剂”是指可在本文描述的特定有机化合物上加上烷基基团的试剂，所述烷基优选甲基，所述特定有机化合物包括但不限于式 (Ia) 化合物。优选地，所述烷基化试剂为 C₁-C₄烷基卤化物（优选 MeI）或磺酸酯。

[0068] 术语“适当的烷基化条件”是指所选的可进行烷基化反应的条件。这些条件包括非质子溶剂（如四氢呋喃、甲苯或叔丁基甲基醚）和碱（如金属氨化物或金属醇盐）。可用于烷基化条件的碱的实例包括但不限于 LDA、KHMDS 和叔丁醇钾。

[0069] 措辞“适当的结晶条件”是指所选的可使特定化合物的所需非对映异构体结晶的条件，所述化合物优选式 (I) 或 (Ib) 化合物。可用于进行该结晶的溶剂系统的实例包括但不限于庚烷和庚烷与一种或多种共溶剂的混合物，所述共溶剂如但不限于叔丁基甲基醚和异丙醇。选择庚烷与叔丁基甲基醚或异丙醇的比率以使所需非对映异构体结晶。所述比率的范围可为约 5 : 1-约 3 : 1，优选为约 4 : 1。所述适当条件也可包括加入碱。所述碱的实例包括 C₁-C₆醇盐（如叔丁醇盐或异丙醇盐）。或者，也可使用其它溶剂系统，如，质子溶剂和抗溶剂的组合。

[0070] 措辞“第二种适当的结晶条件”是指所选择的可使特定化合物的所需非对映异构体结晶的条件，所述化合物优选式 (II) 或 (IIa) 化合物。式 (II) 和 / 或 (IIa) 化合物结晶的第二种适当的结晶条件的实例包括使所述化合物溶于极性溶剂（如 MTBE）中并任选加入抗溶剂以沉淀所述化合物。

[0071] 术语“接触”是指可产生化学反应的任何两种或多种化合物之间的相互作用，如但不限于一个或多个化学键的产生或裂解。

[0072] 措辞“非对映异构体的混合物”是指包含两种或多种非对映异构体的组合物。

[0073] 术语“质子溶剂”是指包含可离解的 H⁺或可形成氢键的基团（如羟基或氨基）的溶剂。其实例为水、甲醇、乙醇、甲酸、氟化氢和氨水。优选的质子溶剂包括醇如异丙醇。

[0074] 措辞“基本上非对映异构纯的组合物”是指特定化合物与在方案 1 中标有星号的手性中心具有相反立体化学的比率至少为约 8 : 1 或更高, 至少为约 10 : 1 或更高, 至少为约 15 : 1 或更高, 至少为约 20 : 1 或更高, 或, 优选地, 至少为约 30 : 1 或更高。可采用多个动力学或结晶诱导的动态拆分来增大非对映异构纯度。

[0075] 措辞“基本上不用色谱法”是指使用 4 步或更少、3 步或更少、2 步或更少, 1 步或更少或不使用色谱法步骤。优选地, 该术语是指不需要制备 HPLC 步骤的合成方法。

[0076] 本文使用了特定的缩写和简写。下面列出了这些缩写和简写的定义:

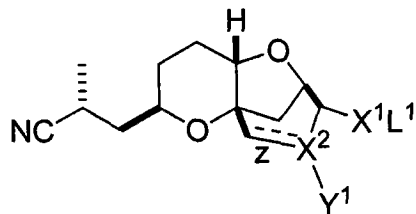
[0077]	ACN	乙腈
[0078]	AcOH	乙酸
[0079]	CIDR	结晶作用诱导的动态拆分
[0080]	DBU	二氮杂二环十一烷
[0081]	DCM	二氯甲烷
[0082]	DIBAL	二异丁基氢化铝
[0083]	DME	二甲氧基乙烷
[0084]	DMF	二甲基甲酰胺
[0085]	ESI	电子自旋注射 (Electron spin injection)
[0086]	Et ₃ N	三乙胺
[0087]	EtOAc	酸乙酯
[0088]	EtOH	乙醇
[0089]	FDA	食品和药品管理局
[0090]	HPLC	高压液相色谱
[0091]	IPA	异丙醇
[0092]	ⁱ Pr ₂ NEt	二异丙基乙基胺
[0093]	KHMDS	六甲基二硅基氨基钾 (potassium-
[0094]		hexamethyldisilazane)
[0095]	KO ^t Bu	叔丁醇钾
[0096]	LDA	二异丙基氨基锂
[0097]	LRMS	低分辨质谱
[0098]	MeI	碘甲烷
[0099]	MeOH	甲醇
[0100]	MsCl	甲磺酰氯 (甲烷磺酰氯 ;CH ₃ SO ₂ Cl)
[0101]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0102]	MsO-	甲磺酸酯 (甲烷磺酸酯)
[0103]	NaOEt	乙醇钠
[0104]	NaOMe	甲醇钠
[0105]	NBS	N- 溴代琥珀酰亚胺
[0106]	NIS	N- 碘代琥珀酰亚胺

- [0107] NMR 核磁共振
 [0108] Ph₃P 三苯基磷
 [0109] TBDPSCl 叔丁基二苯基甲硅烷基氯化物
 [0110] TBME 叔丁基甲基醚
 [0111] TBS 叔丁基二甲基甲硅烷基
 [0112] TBSCl 叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
 [0113] TBSOTf 叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
 [0114] ^tBuOK 叔丁醇钾
 [0115] TEA 三乙胺
 [0116] TESOTf 三乙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
 [0117] TsCl 甲苯磺酰氯 (对甲苯磺酰氯)
 [0118] TfO⁻ 三氟甲磺酸酯 (三氟甲烷磺酸酯)
 [0119] Tf₂O 三氟甲磺酸酐 (CF₃SO₂)₂O
 [0120] TsO⁻ 甲苯磺酸酯 (对甲苯磺酸酯)
 [0121] THF 氢呋喃
 [0122] TsOH 对甲苯磺酸
 [0123] TosMIC 甲苯磺酰基甲基异氰
 [0124] Trt 三苯甲基 (三苯基甲基)

[0125] B. 化合物

[0126] 在一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物及其盐:

[0127]



(I)

[0128] 其中:

[0129] z 为单键或双键,条件是当 z 为双键时, X²为 C 且 Y¹为氢;条件是当 z 为单键时, X²为 CH 或 O;

[0130] X¹为 O、S 或 CN,条件是当 X¹为 CN 或 S 时, X²为 O;

[0131] Y¹为卤化物、氢或 O-L²,或当 X²为 O 时, Y¹不存在;和

[0132] L¹和 L²独立选自氢和保护基团,或 L¹和 L²一起为保护基团,条件是当 X¹为 CN 时, L¹不存在;本发明还涉及式 (I) 化合物。

[0133] 在一个实施方案中, L¹和 / 或 L²各自独立为甲硅烷基醚、C₁-C₈烷基醚、酰基 (-C(=O)CH₃) 或乙酰基。优选地, X¹为氧。

[0134] 优选地,当 Y¹为 O-L²时, L¹和 L²可表示通过 X²的 O 和 X¹与分子连接的相同的保护基团。这些保护基团的实例包括但不限于环状 C₁-C₆缩醛、环状 C₂-C₆缩酮和环状碳酸酯。在另外的实施方案中, L¹和 L²与单个二价保护基团连接。二价保护基团的实例包括丙酮化物 (acetonides)、亚苄基 (benzylidines), 和优选地,亚环己基 (cyclohexylidene)。在某

些实施方案中,当 L^1 和 L^2 都为保护基团时, L^1 和 L^2 可一起形成戊烷、己烷或吡喃环,并通过单个碳原子与 X^1 和 X^2 连接。优选地,当 Y^1 为 $O-L^2$; X^1 为 O 或 S 时; L^1 和 L^2 一起形成保护基团,其为 C_4 - C_7 烷基环,环上的一个成员与 $O-L^2$ 的 O 和 X^1 共价连接。

[0135] 在一个实施方案中, X^2 为 CH, Y^1 为 $O-L^2$, X^1 为 O。

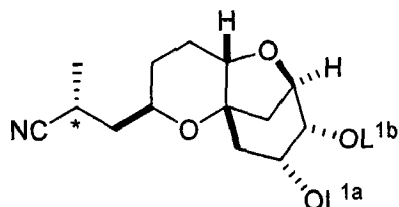
[0136] 在另一实施方案中,当 Y^1 为卤化物时,其为氟化物、氯化物、碘化物,或,优选地,为溴化物。在再一实施方案中, L^1 为乙酰基。

[0137] 在另一实施方案中,当 z 为双键时, Y 为氢, X^2 为 C。在再一实施方案中, X^1 为氧且 L^1 为选自 C_1 - C_6 烷基醚、芳基 (C_1 - C_6) 烷基醚、 C_1 - C_6 酯和甲硅烷基 (C_1 - C_{10}) 醚的保护基团(当与 X^1 连接时)。

[0138] 在再一实施方案中,当 z 为单键时, X^2 为氧。在再一实施方案中, L^1 为氢。在再一实施方案中, L^1 为选自糖苷、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 乙酰基和 C_1 - C_6 酯的保护基团。

[0139] 优选地,式 (I) 化合物为式 (Ib) 的化合物:

[0140]



(Ib).

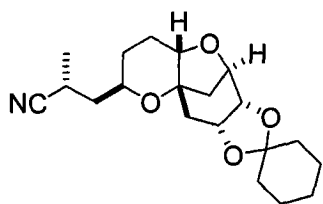
[0141] 其中 L^{1a} 和 L^{1b} 为氢、独立选择的保护基团或一起为单个二价保护基团。

[0142] 在另外的实施方案中, L^{1a} 和 L^{1b} 各自为选自 C_1 - C_6 烷基醚、芳基 (C_1 - C_6) 烷基醚、甲硅烷基 (C_1 - C_{10}) 醚、 C_1 - C_6 烷基酯、环状 C_1 - C_6 缩醛、环状 C_2 - C_7 缩酮和环状碳酸酯的保护基团。

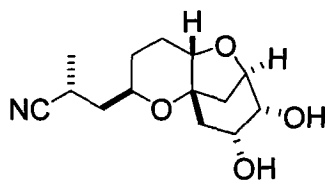
[0143] 在另外的实施方案中,本发明涉及包含式 (Ib) 化合物的组合物,其中所述组合物基本上为非对映异构纯的。在另外的实施方案中,式 (Ib) 的化合物与在标有星号的手性中心上具有相反立体化学的化合物的比率至少为约 8 : 1 或更高,至少为约 20 : 1 或更高,或,优选地,至少为约 30 : 1 或更高。

[0144] 在另外的实施方案中,式 (I) 化合物选自:

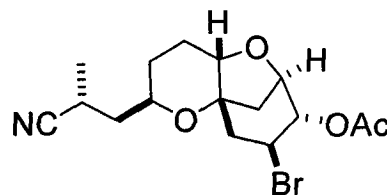
[0145]



[0146] 化合物 AD

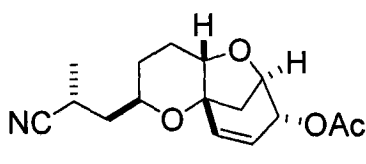


化合物 AJ

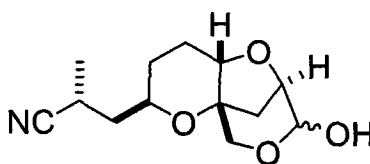


化合物 AK

[0147]



化合物 AL



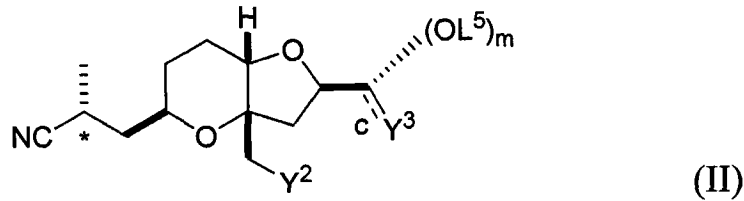
化合物 AM

[0148]

[0149] 或其盐。

[0150] 在另一实施方案中,本发明涉及式 (II) 的化合物或其盐:

[0151]



[0152] 其中：

[0153] c 为单键或双键，条件是当 c 为双键时，m 为 0，且 Y³ 为 0 或 CHCO₂-L³，条件是当 c 为单键时，m 为 0 或 1，Y³ 为 CH₂O-L³、CH₂CO₂-L³ 或 CH₂CH₂O-L³；

[0154] Y² 为 C₁-C₇磺酸酯、O-L⁴ 或卤化物；

[0155] L⁴ 为氢或保护基团；和

[0156] L³ 和 L⁵ 各自独立为氢或保护基团，或 L³ 和 L⁵ 一起为保护基团。

[0157] Y² 实例包括卤化物，如氟化物、氯化物、溴化物，或优选地，为碘化物。在另一实施方案中，Y² 为 O-L⁴。L⁴ 的实例包括氢。在另一实施方案中，c 为双键。当 c 为双键时，Y³ 的实例包括 CHCO₂-L³。L³ 基团的实例包括 C₁-C₆烷基，如甲基。

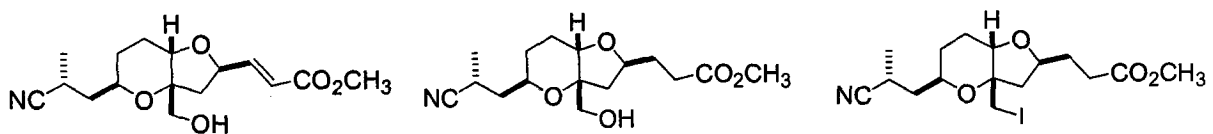
[0158] 在另一实施方案中，c 为单键。当 c 为单键时，Y³ 的实例包括 CH₂CH₂-OL³。在另外的实施方案中，L³ 和 L⁵ 可连接形成环状 C₁-C₆缩醛或环状 C₂-C₇缩酮。

[0159] 在另外的实施方案中，Y³ 为 CH₂CO₂-L³ 且 L³ 为 C₁-C₁₀烷基、C₄-C₁₀芳基 -C₁-C₆烷基或 C₄-C₁₀芳基。在再一实施方案中，Y² 为卤化物，如碘化物。

[0160] 在另外的实施方案中，本发明涉及包含式 (II) 化合物的组合物，其中所述组合物基本上为非对映异构纯的。在另外的实施方案中，式 (II) 化合物与在标有星号的手性中心上具有相反立体化学的化合物的比率至少为约 8 : 1 或更高，至少为约 20 : 1 或更高，或，优选地，至少为约 30 : 1 或更高。

[0161] 在再一实施方案中，式 (II) 的化合物选自：

[0162]

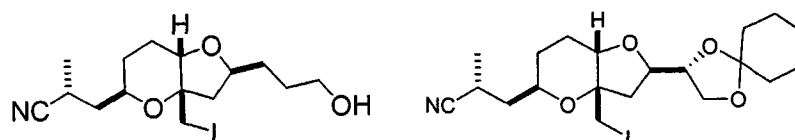


[0163] 化合物 AN

化合物 A0

化合物 AF

[0164]



[0165] 化合物 AP, 和

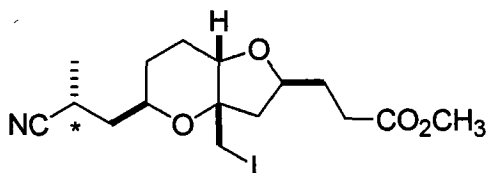
化合物 AQ

[0166] 或其盐。

[0167] 本发明还涉及包含上面所示化合物的基本上不含非对映异构体的组合物。

[0168] 在另外的实施方案中，本发明还涉及式 (IIa) 的化合物：

[0169]



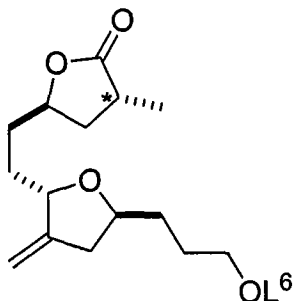
(IIa).

[0170] 在另外的实施方案中,式(IIa)的化合物基本上不含非对映异构体,如在上式中标有星号的的手性碳上具有相反立体化学的化合物。在一个实施方案中,本发明涉及包含式(IIa)化合物的基本上非对映异构纯的组合物,其中式(IIa)化合物与在标有星号的手性中心上具有相反立体化学的化合物的比率至少为约8:1或更高,至少为约20:1或更高,或,优选地,至少为约30:1或更高。

[0171] 式(IIa)的化合物特别重要,因为其可为晶体,相应的非甲基化中间体不是晶体,其需要用色谱法纯化。本发明还涉及晶体形式的式(IIa)化合物。

[0172] 在另一实施方案中,本发明涉及式的(III)化合物或其可接受盐:

[0173]



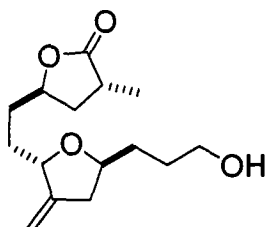
(III)

[0174] 其中: L^6 为氢或保护基团。在一个实施方案中,本发明涉及包含式(III)化合物的基本上非对映异构纯的组合物,其中式(III)化合物与在标有星号的手性中心具有相反立体化学的化合物的比率至少为约8:1或更高,至少为约20:1或更高,或,优选地,至少为约30:1或更高。

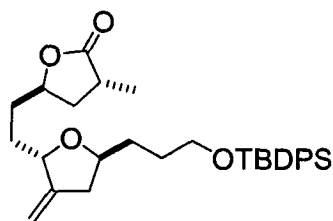
[0175] 在另外的实施方案中, L^6 为氢,或当与连接其的氧一起时,为甲硅烷基 C_1-C_{10} 醚。所述甲硅烷基 C_1-C_{10} 醚的实例包括但不限于三甲基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二苯基甲硅烷基醚或三异丙基甲硅烷基醚。

[0176] 在另外的实施方案中,式(III)的化合物为:

[0177]



化合物 AR

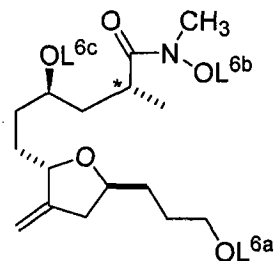


化合物 AH

[0179] 本发明还涉及包含上面所示化合物的基本上不含非对映异构体的组合物。

[0180] 在另一实施方案中,本发明涉及式(IIIa)的化合物或其盐:

[0181]

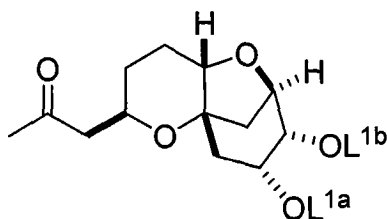


(IIIa)

[0182] 其中 L^{6a} 、 L^{6b} 和 L^{6c} 各自为保护基团。在另外的实施方案中, 本发明涉及包含式 (IIIa) 化合物的组合物, 其中所述组合物基本上不含非对映异构体 (如在上面的式 (IIIa) 中标有星号的手性中心上具有相反立体化学的化合物)。

[0183] 本发明还至少部分涉及式 (Id) 的化合物或其盐:

[0184]



(Id)

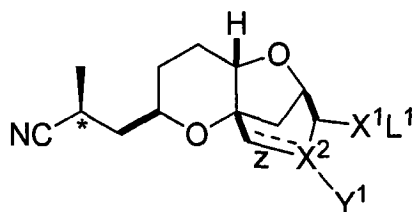
[0185] 其中 L^{1a} 和 L^{1b} 独立选自氢和保护基团, 或 L^{1a} 和 L^{1b} 一起为二价保护基团。

[0186] C. 方法

[0187] 在一个实施方案中, 本发明涉及获得包含式 (I) 化合物的基本上非对映异构纯的组合作用的方法。所述方法包括在适当的结晶条件下从非对映异构体混合物中结晶出式 (I) 化合物, 以得到包含式 (I) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物。

[0188] 非对映异构体的混合物优选为式 (I) 化合物与式 (Ie) 化合物的混合物, 其中所述式 (Ie) 的化合物为:

[0189]



(Ie).

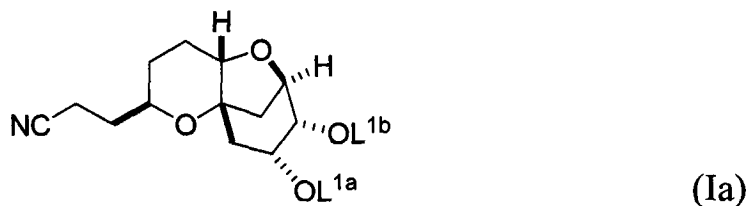
[0190] 在一个实施方案中, 基本上非对映异构纯的组合物包含的式 (I) 化合物与式 (Ie) 化合物的比率至少为约 8 : 1 或更高, 至少为约 10 : 1 或更高, 至少为约 20 : 1 或更高, 或, 优选地, 至少为约 30 : 1 或更高。为了增大式 (I) 化合物的非对映异构纯度, 可在类似的适当条件下对所述化合物再进行重结晶。

[0191] 选择适当的结晶条件以使所需非对映异构体能够结晶。可用于进行该结晶作用的溶剂系统的实例包括但不限于庚烷 / 叔丁基甲基醚和庚烷 / 异丙醇。适当的条件还可包括加入碱。所述碱的实例包括 C_1 - C_6 醇盐 (如叔丁醇盐或异丙醇盐)。

[0192] 或者, 也可使用其它溶剂系统, 如质子溶剂 (如乙醇、异丙醇) 和抗溶剂 (如非极性有机溶剂如庚烷) 的组合。

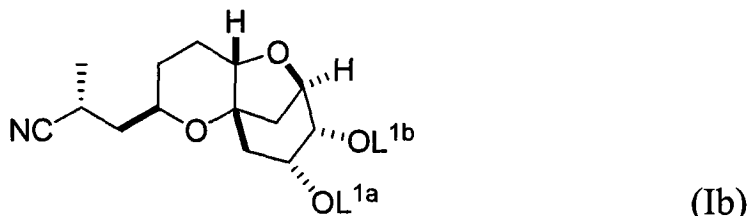
[0193] 在另外的实施方案中, 本发明还涉及在适当的烷基化条件下通过将式 (Ia) 化合物与烷基化试剂接触而从式 (Ia) 化合物合成式 (Ib) 化合物的方法。式 (Ia) 化合物为:

[0194]



[0195] 式 (Ib) 化合物为：

[0196]



[0197] 其中 L^{1a} 和 L^{1b} 独立选自氢和保护基团, 或 L^{1a} 和 L^{1b} 一起为二价保护基团, 条件是式 (Ia) 和 (Ib) 的 L^{1a} 为相同的, 且式 (Ia) 和 (Ib) 的 L^{1b} 是相同的。所述方法包括将式 (Ia) 化合物在烷基化条件下反应, 生成包含式 (Ib) 化合物及其非对映异构体的混合物; 在适当的结晶条件下, 从混合物中结晶出式 (Ib) 化合物。

[0198] 为了增大式 (Ib) 化合物的非对映异构纯度, 可在类似适当条件下对化合物再进行重结晶。优选地, 两次或多次结晶后, 非对映异构体混合物中式 (Ib) 化合物与在式 (Ib) 中标有星号的手性中心上具有相反立体化学的化合物的比率至少为约 8 : 1 或更高, 至少为约 10 : 1 或更高, 至少为约 20 : 1 或更高, 或至少为约 30 : 1 或更高。

[0199] 在又一实施方案中, 本发明还至少部分涉及获得包含式 (I) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物的方法。所述方法包括将非对映异构体混合物与碱在适当温度下接触, 以得到包含式 (I) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物。

[0200] 可用于所述方法的碱的实例包括本领域已知的碱, 如氨化物碱、金属醇盐和 KHMDS。所述碱的量可为能生成所需非对映异构体的任何量。优选地, 所述碱的量为低于化学计算量 (如小于一当量)。在再一实施方案中, 所述适当温度小于约 -30°C 。在另外的实施方案中, 式 (I) 化合物为式 (Ib) 的化合物。

[0201] 如果立构中心需要动力学拆分, 可在低温下 (如低于约 -30°C) 用低于化学计算量的强碱 (如氨化物碱, 如 KHMDS) 处理式 (I) 或 (II) 的化合物。一旦反应发生, 式 (I) 或 (II) 的化合物就可以从适当的结晶溶剂系统分离并重结晶。可用的溶剂系统的实例包括但不限于庚烷、庚烷 / 叔丁基甲基醚和庚烷 / 异丙醇。

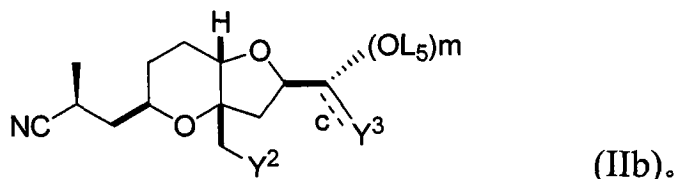
[0202] 或者, 结晶诱导的动态拆分 (CIDR) 还可用于增大式 (I) 和 / 或 (II) 的化合物的非对映异构纯度。例如, 在适当的结晶溶剂系统中用弱碱如醇盐 (如叔丁醇钾或异丙醇钾) 处理式 (I) 和 / 或 (II) 的化合物。在非低温下得到纯化的式 (I) 或 (II) 的化合物的适当的结晶溶剂系统的实例包括质子溶剂 (如异丙醇) 和抗溶剂 (如庚烷) 的组合。

[0203] 在另一实施方案中, 本发明涉及获得包含式 (II) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物的方法。所述方法包括在适当的结晶条件下从非对映异构体混合物中结晶出式 (II) 化合物, 以得到包含式 (II) 化合物的基本上非对映异构纯的组合物。

[0204] 在一个实施方案中, 所述组合物包含的式 (II) 化合物与式 (IIb) 化合物的比率

至少为约 8 : 1 或更高,至少为约 10 : 1 或更高,至少为约 20 : 1 或更高,或,优选地,至少为约 30 : 1 或更高。式 (IIb) 的化合物为:

[0205]



[0206] 为了增大式 (II) 化合物的非对映异构纯度,可在类似的适当条件下对化合物再进行重结晶。

[0207] 在另一实施方案中,本发明还涉及从式 (Ib) 合成式 (IIa) 化合物的方法。所述方法包括在适当的结晶条件下选择性地结晶出式 (Ib) 的化合物;在适当条件下使式 (Ib) 的化合物反应,以得到式 (IIa) 的化合物。优选地,基本上不采用色谱法来得到式 (IIa) 化合物。采用重结晶法进行非对映异构纯化后,式 (Ib) 化合物可在适当条件下反应得到式 (IIa) 的化合物。另外,所述适当条件可包括在适当条件下使其反应得到式 (IIa) 的化合物之前,先将结晶的式 (Ib) 化合物溶于溶剂。

[0208] 例如,在方案 5、6、8、9 和 10 中描述了从式 (Ib) 化合物合成式 (IIa) 化合物的适当条件。上面已描述了从非对映异构体的混合物选择性结晶出式 (I) 或式 (Ib) 化合物的方法。

[0209] 本发明还至少部分涉及从式 (IIa) 的化合物合成式 (IIIa) 的化合物的方法。所述方法包括在第二种适当结晶条件下结晶出式 (IIa) 化合物;在适当条件下使式 (IIa) 化合物反应以得到式 (IIIa) 的化合物。

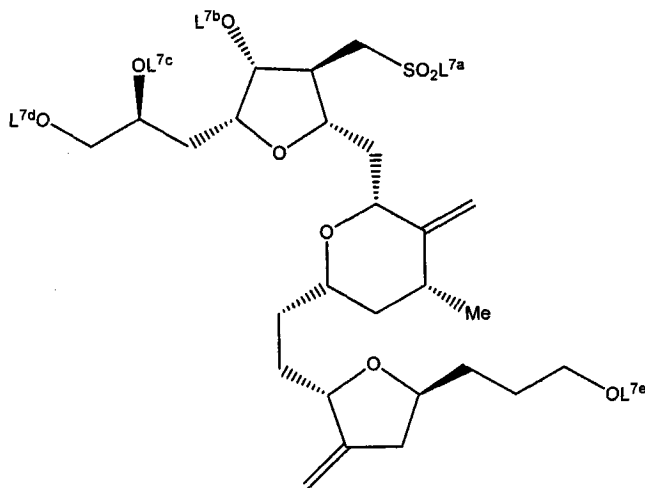
[0210] 结晶出式 (IIa) 化合物的第二种适当的结晶条件的实例包括将所述化合物溶于极性溶剂(如 MTBE)中,任选加入抗溶剂以沉淀出化合物。可用的抗溶剂的实例包括庚烷。优选地,在结晶之后,式 (IIa) 的化合物在适当的条件下反应生成式 (IIIa) 的化合物。

[0211] 在另一实施方案中,本发明还涉及从式 (Ib) 的化合物合成式 (IIIa) 的方法。所述方法包括在适当的结晶条件下选择性地结晶出式 (Ib) 的化合物;在适当条件下使式 (Ib) 的化合物反应以得到式 (IIIa) 的化合物。优选地,基本上不采用色谱法制备式 (IIIa) 的化合物。

[0212] 在采用重结晶法进行非对映异构纯化后,式 (Ib) 的化合物可在适当条件下反应得到式 (IIIa) 的化合物。另外,所述适当条件可包括在使其在适当条件下反应生成式 (IIIa) 的化合物之前,先将结晶的式 (Ib) 化合物溶于溶剂。

[0213] 在另一实施方案中,本发明涉及合成式 (IV) 化合物的方法。所述方法包括在如上所述的适当的结晶条件下从非对映异构体混合物中结晶出式 (Ib) 化合物;将选择性结晶的式 (Ib) 化合物与合适的试剂反应以合成式 (IV) 的化合物。式 (IV) 的化合物为:

[0214]



(IV)

[0215] 其中每个 L^{7a} 、 L^{7b} 、 L^{7c} 、 L^{7d} 和 L^{7e} 各自为保护基团或氢。 L^{7a} 的实例包括苯基。 L^{7b} 的实例包括甲基。 L^{7c} 和 L^{7d} 的实例包括 TBS。 L^{7e} 的实例包括氢。

[0216] 可用于从式 (Ib) 化合物合成式 (IV) 化合物的合适的试剂包括方案 5、6、8 和 9 中描述的制备式 (IIIa) 的化合物所用的那些试剂。在 WO/2005/118565 中非常详细地描述了可用于将式 (IIIa) 的化合物转化为式 (IV) 化合物的方法, 通过引用以其整体并入本文。

[0217] 在采用重结晶法进行非对映异构纯化后, 式 (Ib) 化合物可在适当条件下反应得到式 (IV) 化合物。另外, 所述适当条件可包括在使其在适当条件下反应生成式 (IV) 化合物之前, 先将结晶的式 (Ib) 化合物溶于溶剂。

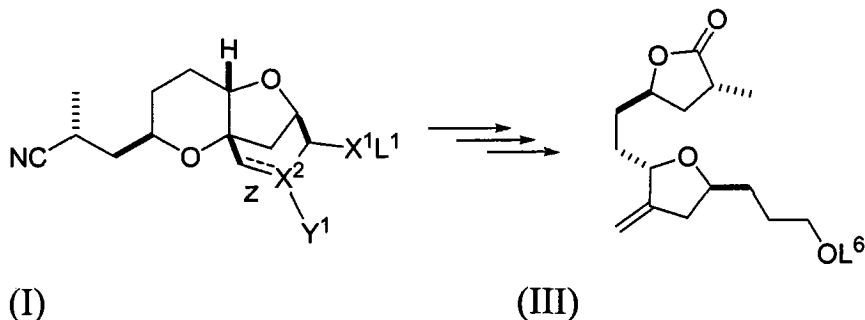
[0218] 在另外的实施方案中, 从式 (Ib) 化合物制备式 (IV) 化合物的产率大于约 50%, 大于约 60%, 或大于约 70%。

[0219] 在另外的实施方案中, 本发明还涉及式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V) 的化合物或其它本文描述的化合物。本发明还涉及包含这些式的任一化合物的基本上不含非对映异构体的组合物。本发明还涉及本文描述的每个中间体和方案。

[0220] 在另外的实施方案中, 本发明涉及包含本文描述的基本上不含非对映异构体化合物的组合物, 如方案 1 中在标有星号的手性碳上具有相反立体化学的化合物。本发明还涉及采用这些化合物合成式 (IV) 化合物、B-1939 或其它软海绵素 B 类似物的方法。

[0221] 本发明至少部分涉及将式 (I) 化合物转化为式 (III) 化合物的方法和中间体。式 (III) 化合物还可转化为 (IV) 化合物和 / 或软海绵素 B 或其类似物。

[0222]



(I)

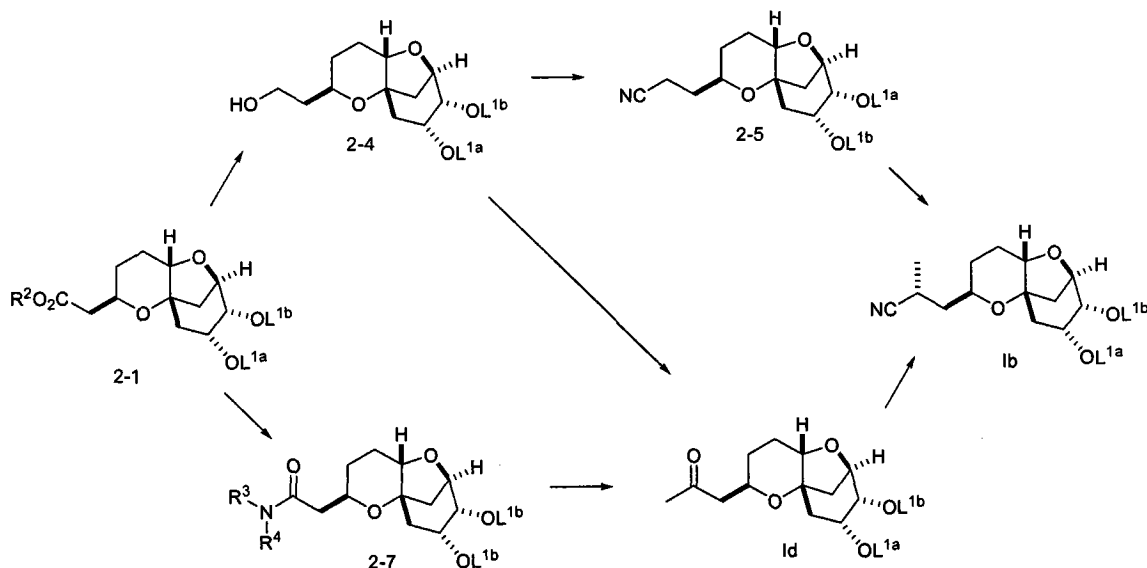
(III)

[0223] 式 (III) 化合物可通过本文描述的方法合成。本发明至少部分涉及本文描述的所有化合物和中间体以及合成所述化合物和中间体的方法。

[0224] 化合物 2-1 转化为式 (Ib) 的化合物

[0225] 如方案 2 所示, 式 (Ib) 的化合物可从式 2-1 的化合物合成:

[0226]



[0227] 方案 2

[0228] 化合物 2-1 可转化为化合物 (Ib)。在方案 2 中, L^{1a} 和 L^{1b} 为保护基团。保护基团的实例包括但不限于 C_1 - C_6 烷基醚、芳基 (C_1 - C_6) 烷基醚、甲硅烷基 (C_1 - C_{10}) 醚、 C_1 - C_6 烷基酯、环状 C_1 - C_6 缩醛、环状 C_2 - C_7 缩酮和环状碳酸酯。 R^2 的实例包括氢、 C_1 - C_6 烷基 (如甲基、叔丁基等)、 C_4 - C_{10} 芳基 (如苯基) 和 C_4 - C_{10} 芳基- C_1 - C_6 烷基 (如苄基)。 R^3 和 R^4 的实例分别包括 CH_3 和 OCH_3 , 或 R^3 和 R^4 可一起为 $(-CH_2CH_2)_2O$ 。

[0229] 通过使用合适的还原剂, 化合物 2-1 可转化为化合物 2-4。所述还原剂的实例包括但不限于铝氢化物和硼氢化物 (如 BH_3 、 AlH_3 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $NaAlH_4$ 、 $ZnBH_4$)。

[0230] 可通过文献中描述的方法将化合物 2-4 中的羟基转化为离去基团如但不限于磺酸酯 (如 $MsO-$ 、 $TsO-$ 、 $TfO-$) 或卤化物。然后将其与氰化物源 (如 KCN 或 $NaCN$) 反应生成化合物 2-5。

[0231] 或者, 可通过文献中描述的方法将羟基氧化为醛从而将化合物 2-4 转化为化合物 2-5。可用合适的试剂如但不限于氰基膦酸二甲酯 / 碘化钐将醛转化为腈。化合物 2-5 可在合适的溶剂如非质子溶剂如四氢呋喃、甲苯、TBME 中被烷基化, 然后与强碱如金属氨化物或金属醇盐 (如 LDA 、 $KHMDS$ 或 KO^tBu) 和合适的烷基卤化物 (如 $X-Me$) 或磺酸酯反应生成式 (Ib) 的化合物。

[0232] 或者, 可通过本领域已知的方法将化合物 2-1 转化为化合物 2-7。所述方法的实例包括但不限于用 N, O -二甲基羟胺盐酸盐 / 三甲基铝处理。通过用合适的碳-亲核试剂处理, 化合物 2-7 可转化为式 (Id) 的化合物。所述亲核试剂的实例包括但不限于烷基 Grignard 试剂。

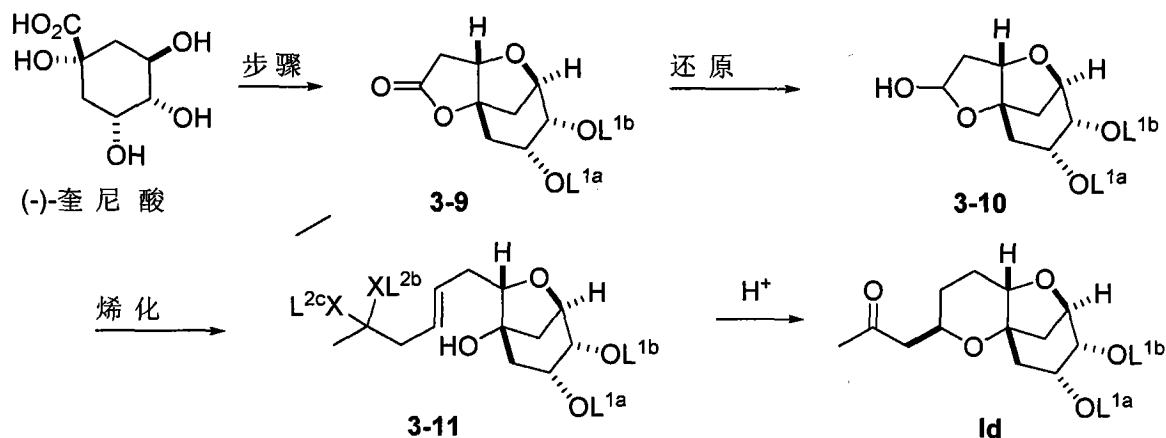
[0233] 或者, 将化合物 2-4 氧化为醛, 然后加入烷基 Grignard 试剂或其它碳-亲核试剂得到仲醇。采用已知方法氧化得到式 (Id) 的化合物。可通过, 如在金属醇盐如 $NaOEt$ 和 $KOtBu$ 存在下用 $TosMIC$ 处理式 (Id) 的化合物来合成式 (Ib) 化合物 (J. Org. Chem. 42(19), 3114-3118, (1977))。或者, 可采用试剂如但不限于氰基膦酸二甲酯 / 碘化钐将式 (Id) 化

合物转化为式 (Ib) 化合物。

[0234] (-)-奎尼酸转化为式 (Id) 化合物

[0235] 或者式 (Id) 化合物可如方案 3 所示来合成。

[0236]



[0237] 方案 3

[0238] 在方案 3 中, L^{1a} 和 L^{1b} 为保护基团, 如方案 2 所示。 L^{2b} 和 L^{2c} 也为保护基团如但不限于环状缩醛 ($X = O$ 和 / 或 S)、环状缩酮 ($X = O$ 和 / 或 S) 和环状碳酸酯 ($X = O$)。

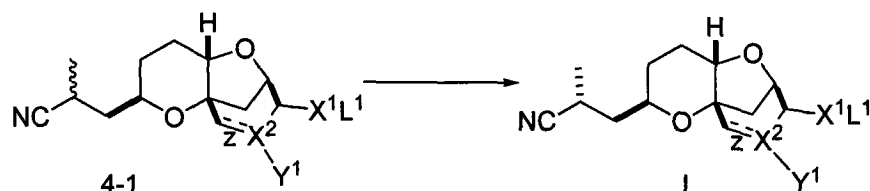
[0239] 以前已描述过从市售 (-)-奎尼酸合成化合物 3-9 (W0/2005/118565)。可用 DIBAL 或其他本领域已知的试剂如铝氢化物和硼氢化物还原化合物 3-9 得到乳醇 3-10。可采用 Wittig 或 Julia 烯化作用转化乳醇 3-10 得到化合物 3-11。脱保护, 然后进行双键迁移和 Michael 加成得到化合物 (Id)。

[0240] 更明确地, 可采用 $MeC(OL^{2b})(OL^{2c})CH_2CH_2PPh_3$ (原位制备), 在极性溶剂 (如 THF、MeOH 或 DMF) 中在 $0^\circ C$ - $50^\circ C$ 的温度范围内进行 Wittig 烯化作用。酸催化的顺序反应 (如脱保护、迁移和 Michael 加成) 可用酸如 TsOH 或 HCl 在极性溶剂 (如 THF 或丙酮) 在 10 - $30^\circ C$ 的温度范围内进行约 2-4 小时。或者, 迁移和 Michael 加成也可用碱如 NaOMe 在极性溶剂 (如 THF 或 MeOH) 中进行。

[0241] 化合物 4-1 转化为式 (I) 化合物

[0242] 如方案 4 所示, 式 4-1 化合物 (非对映异构混合物) 通过异构化作用和结晶作用得到式 (I) 化合物。

[0243]



[0244] 方案 4

[0245] 在方案 4 中, z 为单键或双键, 条件是当 z 为双键时, X^2 为 C 且 Y^1 为氢; 条件是当 z 为单键时, X^2 为 CH 或 O ; X^1 为 O 、 S 或 CN , 条件是当 X^1 为 CN 或 S , X^2 为 O ; Y^1 为卤化物、氢或 $O-L^2$, 或当 X^2 为 O 时, Y^1 不存在; L^1 和 L^2 独立选自氢和保护基团, 或 L^1 和 L^2 一起为保护基团, 条件是当 X^1 为 CN 时, L^1 不存在。

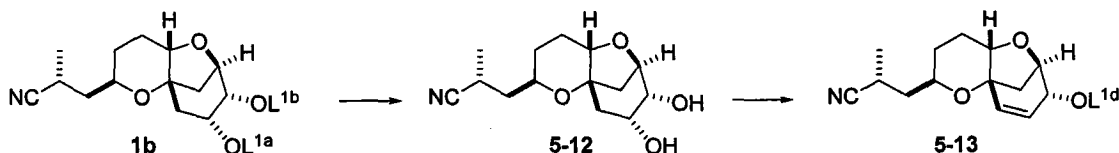
[0246] 通过用低于化学计量的氢化物碱 (如 KHMDs) 在低温 (如低于约 $-30^\circ C$) 下处

理,可将式 4-1 的非对映异构体可转化为式 (I) 化合物。一旦猝灭,式 (I) 化合物就可被分离并从合适的结晶溶剂系统重结晶,所述溶剂系统如但不限于庚烷 / 叔丁基甲基醚和庚烷 / 异丙醇。

[0247] 或者,也可用结晶诱导的动态拆分 (CIDR) 来选择性结晶式 (I) 化合物。例如,可用碱如醇盐 (如叔丁醇盐或异丙醇盐) 在合适的结晶溶剂系统中处理式 4-1 的非对映异构体。合适的结晶溶剂系统的实例包括在非低温下得到纯化的式 (I) 化合物的质子溶剂 (如异丙醇) 和抗溶剂 (如庚烷) 的组合。

[0248] 式 (Ib) 化合物转化为化合物 5-13

[0249]



[0250] 方案 5

[0251] 在方案 5 中, L^{1a} 和 L^{1b} 如上面在方案 2 中所述。 L^{1d} 为合适的保护基团, 如 C_1-C_6 烷基醚、芳基 (C_1-C_6) 烷基醚、 C_1-C_6 酯或甲硅烷基 (C_1-C_{10}) 醚。

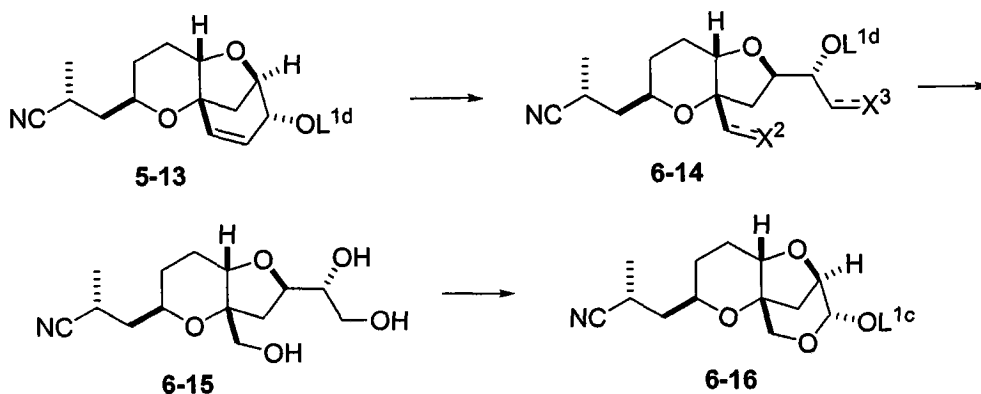
[0252] 根据 L^{1a} 和 L^{1b} 的性质, 可用本领域已知的各种方法来对式 (Ib) 化合物进行脱保护。脱保护反应的实例包括但不限于氢化、还原、氧化、碱诱导的脱保护和酸诱导的脱保护。本领域普通技术人员应根据本领域公认的技术来选择合适的技术 (参见, 如有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第三版, John Wiley & Sons, Inc)。

[0253] 一旦除去 L^{1a} 和 L^{1b} , 可通过用 2-乙酰氧基-2-甲基丙酰溴、催化量的水在极性非质子溶剂如乙腈中处理化合物 5-12 来将脱保护的化合物 5-12 转化为化合物 5-13。可用碱 (如二氮杂二环十一烷 (DBU)) 处理所得中间体, 得到化合物 5-13。

[0254] 或者, 可采用多步方法将化合物 5-12 转化为化合物 5-13。所述方法包括选择性地将一个羟基活化为卤化物、 $MsO-$ 、 $TsO-$ 或 $TfO-$ 并保护剩余的羟基。该步骤的合适的保护基团包括 L^{1d} 基团如 C_1-C_6 烷基醚、芳基 (C_1-C_6) 烷基醚、 C_1-C_6 酯和甲硅烷基 (C_1-C_{10}) 醚。可采用前述方法将该中间体转化为化合物 5-13。

[0255] 化合物 5-13 转化为化合物 6-16

[0256]



[0257] 方案 6

[0258] 在方案 6 中, L^{1d} 为氢或保护基团, C_1-C_6 烷基醚、芳基 (C_1-C_6) 烷基醚、 C_1-C_6 酯或甲

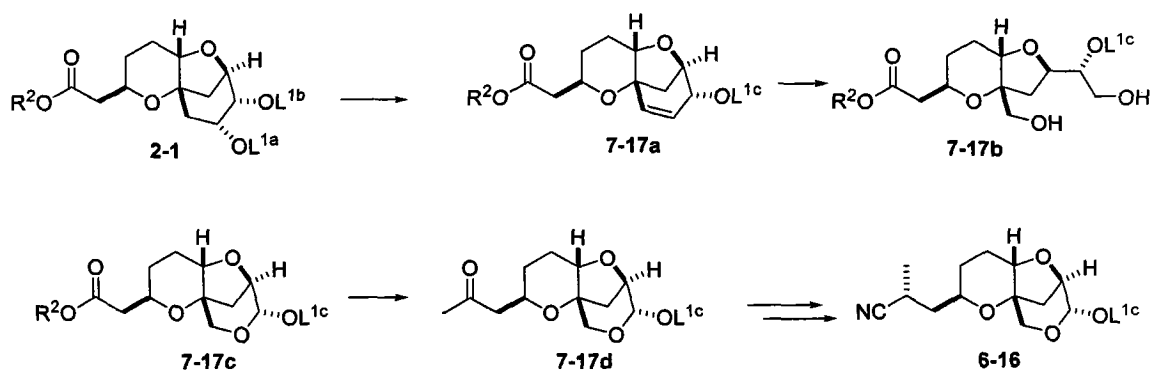
硅烷基 (C₁-C₁₀) 醚)。L^{1c}可为氢或保护基团,如但不限于糖苷、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆酯。X²和 X³可各自为氧或羟基。

[0259] 可用臭氧在合适的溶剂(如甲醇)中在低于0°C的温度下对烯烃化合物 5-13 进行氧化裂解。可用文献方法处理臭氧加合物得到化合物 6-14,其中 X²和 X³各自为羰基或羟基。或者,也可用金属氧化物(如四氧化锇或高锰酸钾和高碘酸钠)来得到化合物 6-14,其中 X²和 X³各自为羰基。

[0260] 当 X²和 X³各自为羰基时,它们可被还原得到化合物 6-14,其中 X²和 X³各自为羟基。可采用文献方法(如碳酸钾的甲醇溶液)来完成 L¹的脱保护,得到化合物 6-15。可用 NaIO₄处理化合物 6-15 得到化合物 6-16,其中 L^{1c}为 H。或者,化合物 6-16 可含糖苷(如 L^{1c}为 C₁-C₃烷基如甲基)保护基团,其可用本领域已知方法如甲醇在酸催化剂存在下被加上。

[0261] 化合物 2-1 转化为化合物 6-16

[0262]



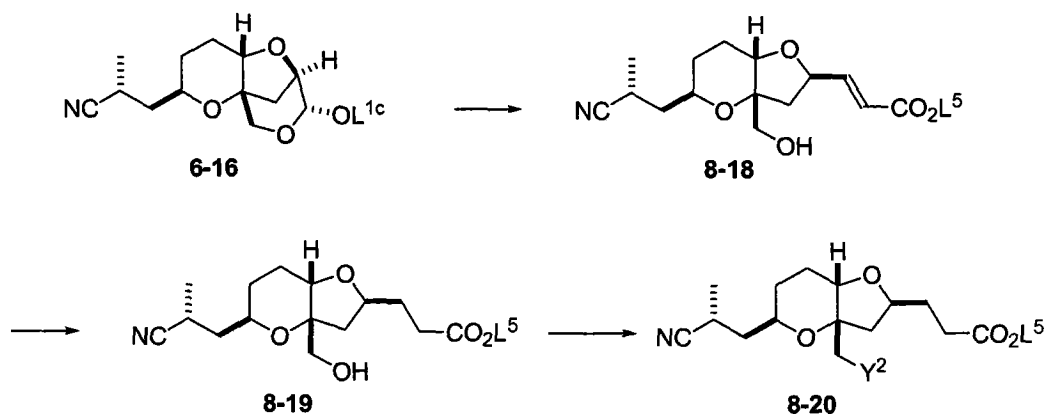
[0263] 方案 7

[0264] 在方案 7 中,显示了制备化合物 6-16 的可替代路线。R²的实例包括氢、C₁-C₆烷基(如甲基、叔丁基等)、C₄-C₁₀芳基(如苯基)和 C₄-C₁₀芳基-C₁-C₆烷基(如苄基)。L^{1a}和 L^{1b}为如上所述的保护基团。L^{1c}的实例包括氢和保护基团如糖苷、C₁-C₆烷基和 C₁-C₆乙酰基。

[0265] 如方案 5 和 6 所描述,化合物 2-1 可转化为化合物 7-17d。用 TosMIC 处理化合物 7-17d,并进行异构化/结晶作用,得到化合物 6-16,如方案 2 和 4 所示。

[0266] 化合物 5-16 转化为化合物 7-20

[0267]



[0268] 方案 8

[0269] 如方案 8 所示,可从 6-16 制备化合物 8-20。在方案 8 中, L^{1c} 为氢或如前所述的保护基团; L^5 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_4 - C_{10} 芳基- C_1 - C_6 烷基或 C_4 - C_{10} 芳基; Y^2 为磺酸酯或卤化物。

[0270] 当 L^{1c} 不为氢时,采用文献方法将该醚水解得到乳醇 (6-16, $L^{1c} = H$)。通过烯化反应如稳定的 Wittig 反应、Wadsworth-Horner-Emmons 反应或 Julia 烯化反应将该乳醇 (6-16, $L^{1c} = H$) 转化为化合物 8-18。Wittig 烯化反应可用稳定的内鎓盐如 $Ph_3PCHCO_2L^5$ 在极性溶剂 (如 THF、MeOH 或 DMF) 中在适当的温度 (如 $-78^\circ C$ - $-50^\circ C$) 下进行。Wadsworth-Horner-Emmons 烯化反应可采用稳定的内鎓盐 (如 $(MeO)_2POCH_2CO_2L^5$) 在极性非质子溶剂 (如 THF 或 ACN) 在适当的温度 (如 $-78^\circ C$ - $-25^\circ C$) 下在合适的碱 (如 $tBuOK$ 、NaH 或 LiCl/叔胺 (如 DBU、 iPr_2Net 、 Et_3N)) 存在下进行。

[0271] 本领域中已知对这些条件的变更。例如,对 Wadsworth-Horner-Emmons 烯化反应的变更参见 Org. React. 25, 73-253, (1977) 和 Tetrahedron Lett. 25, 2183 (1984)。此外,Julia 烯化反应可在极性非质子溶剂 (如 THF、DME 或卤代溶剂如 CH_2Cl_2) 中在烷基磺酸酯 (如烷基 (苯并噻唑-2-基磺酰基) 乙酸酯) 和合适的碱 (如 BuLi、LDA、KHMDS 或 DBU) 存在下在适当的温度 (如 $-78^\circ C$ - $-25^\circ C$) 下进行。从文献 (参见,Org. Biomol. Chem. 3, 1365-1368, (2005); Synlett, 26-28, (1998)) 中可明白对 Julia 烯化反应的这些条件的变更。

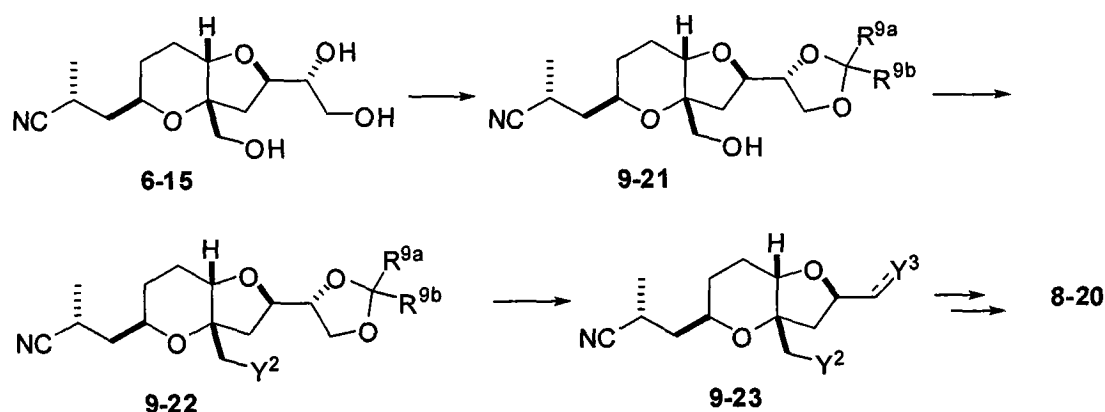
[0272] 可从 8-18 通过催化氢化获得化合物 8-19,所述催化氢化可在金属催化剂 (如钯 (Pd/C) 或铂 (PtO_2)) 存在下在极性溶剂 (如 EtOAc, MeOH) 中进行。优选地,所述反应在压力范围为 0.04bar-1.10bar 的氢气下进行。

[0273] 采用合适的磺酸酐 (sulfonyl anhydride) 或磺酰氯 (如 MsCl、TsCl 或 Tf_2O) 在极性非质子溶剂 (如 THF 或卤代溶剂 (如 CH_2Cl_2)) 中在合适的碱 (如 Et_3N) 存在下可将 8-19 的羟基转化为离去基团 (如 MsO-、TsO-、TfO-) 得到 8-20。

[0274] 任选地,8-20 的离去基团可转化为卤化物。该反应可在卤代试剂 (如 NaI 或 NaBr) 存在下在极性溶剂 (如 DMF 或丙酮) 中进行。或者,所述羟基至卤化物的转化可采用卤代试剂 (如 NIS 或 NBS) 在极性溶剂 (如 THF) 中在 Ph_3P 和合适的碱如吡啶存在下进行。

[0275] 化合物 6-15 转化为化合物 8-20

[0276]



[0277] 方案 9

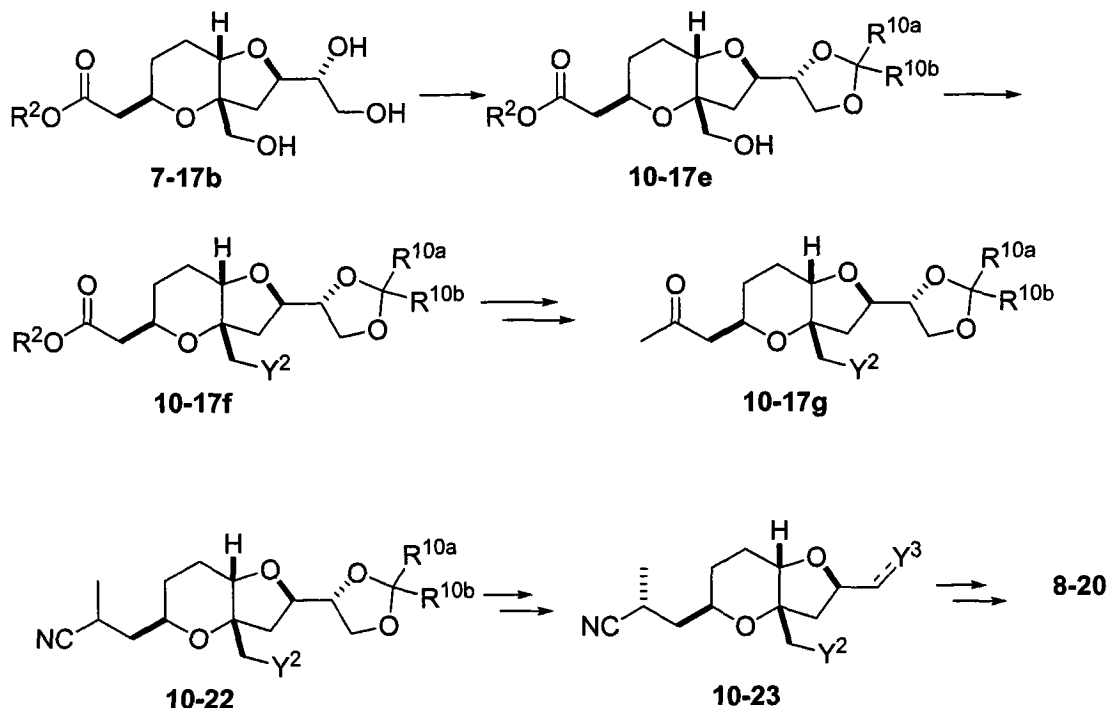
[0278] 在方案 9 中,显示了将化合物 6-15 转化为化合物 8-20 的另一种方法。在方案 9 中, R^{9a} 和 R^{9b} 为氢、 C_1 - C_6 烷基或一起为羰基; Y^2 为磺酸酯或卤化物; Y^3 为 O、OL³ 或 $CHCO_2-L_3$, 其中 L^3 为氢或保护基团。

[0279] 如方案 9 所示,可采用文献中保护 1,2 二醇的方法从化合物 6-15 制备化合物

8-20。对化合物 9-21 的新戊基-羟基进行处理（采用方案 8 中描述的方法），得到 9-22。采用文献方法对化合物 9-22 进行脱保护，得到二醇。用试剂如高碘酸钠处理该二醇得到醛 9-23 ($Y^3 = O$)。如方案 8 所述处理醛 9-23 得到化合物 8-20。

[0280] 化合物 7-17b 转化为 8-20

[0281]



[0282] 方案 10

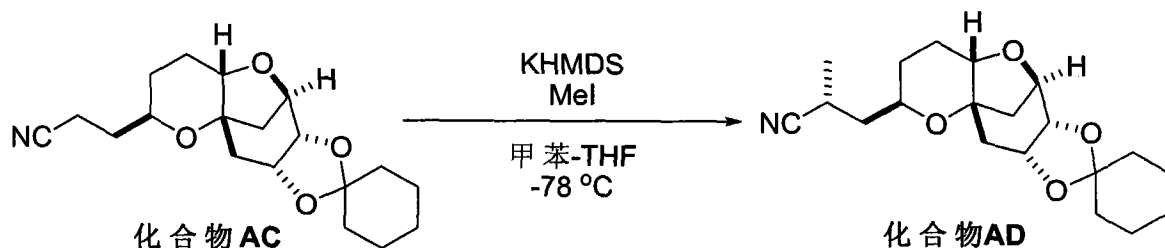
[0283] 或者，可如方案 10 所示将化合物 7-17b 转化为化合物 8-20。在方案 10 中， R^2 包括 C_1-C_6 烷基如甲基、乙基和叔丁基； R^{10a} 和 R^{10b} 为氢、 C_1-C_6 烷基或一起为羰基； Y^2 为磺酸酯或卤化物； Y^3 为 O 、 OL^3 或 $CHCO_2-L_3$ 。 L^3 为氢或保护基团。

[0284] 可通过选择性保护 1,2- 二醇，然后将官能团新戊基羟基转化为磺酸酯或卤化物来将化合物 7-17b 转化为化合物 10-17f。1,2- 二醇的选择性保护可用醛、酮、缩醛或羧基氯化物 (carboxyl chloride) (如 DMP, 环己酮、MeOPhCHO 或 Ph_3P) 在酸催化剂存在下进行。新戊基羟基至磺酸酯或卤化物的官能团转化在前面在方案 8 中已有描述。化合物 10-17g 和 10-22 可按照前面的方案 2 中所描述的类似方法制备。采用文献方法对二醇保护基团进行脱保护，然后用高碘酸钠处理，得到 10-23 ($Y = O$)。进行 Wittig、Horner-Wadsworth-Emmons 或 Peterson 型烯化反应，然后进行氢化，得到化合物 8-20。

[0285] D. 化学实施例

[0286] 实施例 1 : 从化合物 AC 合成化合物 AD

[0287]



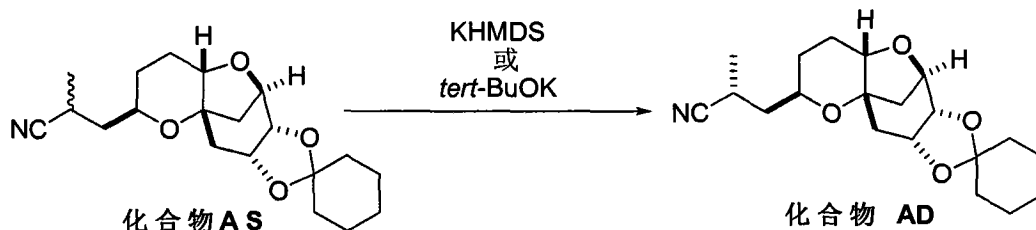
[0288] 方案 11

[0289] 将化合物 AC(1 Wt, 1V, 1 eq) 溶于 THF(1.80V) 并冷至 -75°C 。以使内部温度不超过 -65°C 的速度加入 KHMDS(0.50M 的甲苯溶液, 6.60V, 1.10eq)。加完后, 继续在 -75°C 下搅拌 30 分钟。以使内部温度不超过 -65°C 的速度加入 MeI(0.188V, 1.01eq) 的 THF(0.50V) 溶液。加完后, 继续在 -75°C 下搅拌 1 小时。以使内部温度不超过 -70°C 的速度加入 KHMDS(0.50M 的甲苯溶液, 0.60V, 0.10eq), 再继续在 -75°C 下搅拌 2.5 小时。在剧烈搅拌下, 以使内部温度不超过 -55°C 的速度加入 20wt% NH_4Cl aq(1.50Wt, 1.9eq)。加完后, 将所得混合物升温至 -20°C 。加入水(1.50V), 将混合物再升温至 0°C 。将两相混合物转移到处理容器中(该反应器用 MTBE(0.40V) 洗涤), 继续剧烈搅拌 2 分钟。留出水层, 有机层用水(2.0V) 洗涤。浓缩有机层, 残留的溶剂和水与庚烷(1.50 V x 2) 共沸除去, 得到粗产物, 为黄色固体(1.1Wt, dr = 4.4 : 1)。

[0290] 将粗品(1.1Wt) 悬浮于庚烷-MTBE(4 : 1 v/v, 5.0V) 并加热至 80°C 。将所得溶液: 1) 经 1 小时冷至 70°C ; 2) 在 70°C 保持 0.5 小时; 3) 经 0.5 小时冷至 65°C (开始沉淀); 4) 在 65°C 保持 0.5 小时; 5) 经 0.5 小时冷至 60°C ; 6) 在 50°C 保持 0.5 小时; 7) 冷至室温, 继续搅拌 40 小时。过滤收集晶体, 用庚烷(1V x 2) 洗涤, 在 N_2 / 真空下干燥, 得到化合物 AD, 为浅褐色粉末(0.69Wt, 0.66eq, dr = 34 : 1)。浓缩母液, 得到差向异构混合物(化合物 AS), 为黄色固体(差向异构混合物, 0.38Wt, dr 化合物 AD : 差向异构体 = 1 : 2.2)。

[0291] 实施例 2 : 将化合物 AS 非对映异构纯化为化合物 AD

[0292]



[0293] 方案 12

[0294] 采用立体选择性脱质子化-质子化或结晶诱导的动态拆分(CIDR), 用下面的每个方法在方案 12 所示的反应中将不需要的 C25 差向异构体转化为所需的 C25 异构体。

[0295] 方法 1: 将化合物 AS(1 Wt, 1V, dr = 1 : 2.2) 溶于甲苯(2.6V) 并冷至 -20°C 。以使内部温度不超过 -16°C 的速度加入 KHMDS(0.50M 的甲苯溶液, 3.4V, 0.60eq)。加完后, 继续在 -20°C 下搅拌 15 分钟。在剧烈搅拌下, 以使内部温度不超过 -15°C 的速度加入 20wt% NH_4Cl aq(1.0Wt, 1.3eq)。5 分钟后, 将混合物升温至 0°C 。分离有机层, 用水(2.0V) 洗涤, 浓缩。残留的溶剂和水与庚烷(3.0V x 2) 共沸除去, 得到粗产物, 为黄色固态油混合物(dr = 2.6 : 1)。将该粗品悬浮于庚烷-MTBE(5 : 1, v/v, 3.0V) 并加热至 80°C 。所得澄清溶液经 3 小时冷至室温(23°C) (在 45°C 开始沉淀)。过滤收集晶体, 用下列物质洗涤: 1) 庚烷-MTBE(5 : 1 v/v, 1.0V); 2) 庚烷(1.0V), 在 N_2 / 真空下干燥, 得到化合物 AD, 为白色粉末(0.31Wt, 0.31eq, 0.08eq)。浓缩母液得到化合物 AS(0.69Wt, dr = 1 : 1)。

[0296] 方法 2: 将化合物 AS(1Wt, 1 V, dr = 1 : 1) 溶于庚烷-MTBE(5 : 1v/v, 2.0V), 在 23°C 下加入 KHMDS(0.50M 的甲苯溶液, 0.40V, 0.07eq)。继续搅拌 10 分钟, 将混合物冷至 0°C 。加入化合物 AD(0.0001Wt, 0.0001 eq), 再继续搅拌 30 分钟(沉淀增加)。在剧烈搅拌

下加入 20wt% NH_4Cl aq (0.20Wt, 0.26eq)。所得混合物用 EtOAc (2.0V) 稀释以溶解化合物 AD 沉淀。分离有机层,用水 (1.0V) 洗涤,浓缩。将残留的溶剂和水与庚烷 (5V x 2) 共沸除去,得到粗产物,为黄色固态油混合物 (dr = 2.3 : 1)。将该粗品悬浮于庚烷-MTBE (3 : 1 v/v, 1.5V) 并加热至 80°C。将所得澄清溶液经 3 小时冷至 20°C (在 50°C 开始沉淀)。过滤收集晶体,用庚烷-MTBE (4 : 1 v/v, 1V) 洗涤,在 N_2 /真空下干燥得到化合物 AD,为白色粉末 (0.22Wt, 0.22eq, 0.04eq)。

[0297] 方法 3 (CIDR):在 23°C 下将化合物 AS (1 Wt, 1V, dr = 1 : 5) 溶于庚烷 (5V)。加入 t-BuOK (1.0M 的 THF 溶液, 0.29V, 0.10eq), 继续搅拌 10 分钟。过滤收集沉淀,用庚烷 (10V) 洗涤,干燥,得到化合物 AD,为浅褐色粉末 (0.36Wt, 0.36eq, dr = 7.3 : 1, 滤液 dr = 3.7 : 1)。方法 4:将化合物 AS (1Wt, 1V, 1eq, dr = 1 : 1.7) 溶于甲苯 (5.0V) 并冷至 -70 ~ -75°C。加入 KHMDS (0.5M 的甲苯溶液, 0.500eq, 2.88V, 2.53Wts) 同时保持内部温度低于 -65°C。所得混合物再冷至 -70 ~ -75°C,在 -70 ~ -75°C 下继续搅拌 4 小时。加入 20wt% NH_4Cl (水溶液, 2.00Wts) 同时保持内部温度低于 -60°C。加完后,经 1.5 ~ 2 小时将混合物升温至 0°C。在搅拌下加入 MTBE (4.00V, 2.96Wt) 和水 (4.00V, 4.00Wt),使所得两相混合物分配。分离有机层 (dr = 6.5 : 1),依次用下列物质洗涤:1) 20wt% 柠檬酸 (水溶液, 1.0Wt); 2) 水 (3.00V); 3) 水 (3.00V),在真空下部分浓缩至 ~ 2V。将残留物与庚烷 (6.00 V x 2, 每次都在真空下部分浓缩至 ~ 2V) 进行溶剂交换,用庚烷-IPA (6 : 1 v/v, 3.5V) 稀释。将该混合物加热至 60°C,经 4 小时冷至 15 ~ 20°C,再在 15 ~ 20°C 搅拌过夜。过滤收集晶体,用庚烷-IPA (9 : 1 v/v, 2.0V) 冲洗,在 N_2 /真空下干燥,得到化合物 AD (0.4Wt, 0.4eq, dr = 57 : 1),为浅褐色粉末。

[0298] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

[0299] δ 4.40-4.44 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 6.5, 3.5Hz), 4.09 (1H, dd, J = 6.5, 3.0Hz), 3.72-3.77 (1H, m); 3.37 (1H, dd, J = 10.0, 6.5Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 2.35-2.39 (1H, m), 2.07-2.12 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 1.96 (1H, dd, J = 14.0, 4.0Hz), 1.82 (1H, d, J = 12.0Hz), 1.58-1.70 (5H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 1.42-1.49 (1H, m), 1.32-1.40 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.11-1.20 (1H, m)

[0300] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3)

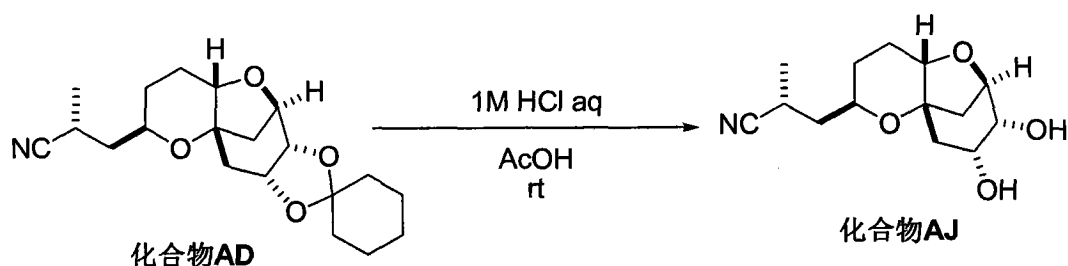
[0301] δ 122.95, 110.58, 78.29, 76.28, 75.92, 75.81, 72.16, 68.34, 43.80, 40.51, 37.61, 34.52, 29.85, 28.92, 27.24, 25.33, 24.24, 23.84, 22.50, 18.55

[0302] LRMS (ESI) m/z 实测值 370.15 [M+Na] $^+$

[0303] 熔点 123°C

[0304] 实施例 3:从化合物 AD 合成化合物 AJ

[0305]



[0306] 方案 13

[0307] 在 20 °C 下将化合物 AD(1Wt,1V) 悬浮于 AcOH(5.00V,31eq)。加入 1.00M HCl aq(2.48V,1.00eq),在 20 °C 继续搅拌 5 小时。将反应混合物冷至 0 °C,加入 50wt% NaOH aq(2Wt,8eq),同时保持内部温度低于 10 °C。加入庚烷-MTBE(2 : 1 v/v,10.0V) 并继续剧烈搅拌 3 分钟。留出有机层,水层用乙腈 (10.0 V x 2) 萃取。合并所有乙腈层,用盐水 (2.0V) 洗涤,浓缩。残留的溶剂与乙腈 (8.0 V x 2) 共沸除去,得到粗产物,为黄色固体 (0.62Wt,0.080eq)。

[0308] 将粗品化合物 AJ(1Wt,1V) 悬浮于 IPA(6.0V) 并加热至 80 °C。所得溶液经 1 小时冷至室温。将混合物再冷至 0 °C,继续在 0 °C 下再搅拌 1 小时。过滤收集沉淀,用冷 IPA(2.0V) 洗涤,干燥,得到化合物 AJ,为白色粉末 (0.72Wt,0.72eq)。

[0309] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3)

[0310] δ 4.37(1H, dd, $J = 6.5, 5.0\text{Hz}$), 3.97-4.04(1H, m), 3.88-3.89(1H, m), 3.74-3.79(1H, m), 3.42(1H, dd, $J = 10.0, 7.0\text{Hz}$), 2.91-2.99(1H, m), 2.56(1H, br), 2.37-2.41(1H, m), 2.27(1H, br), 2.05-2.11(1H, m), 1.96-2.00(1H, m), 1.82(1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$), 1.75(1H, t, $J = 11.5\text{Hz}$), 1.65-1.70(1H, m), 1.54-1.61(2H, m), 1.47-1.53(1H, m), 1.32(3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.15-1.24(1H, m)

[0311] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3)

[0312] δ 122.93, 77.71, 77.00(与氯仿信号交叠), 73.60, 69.14, 68.45, 67.04, 43.66, 40.38, 29.88, 28.85, 28.37, 22.48, 18.53

[0313] ^{13}C NMR(125MHz, 丙酮-d6)

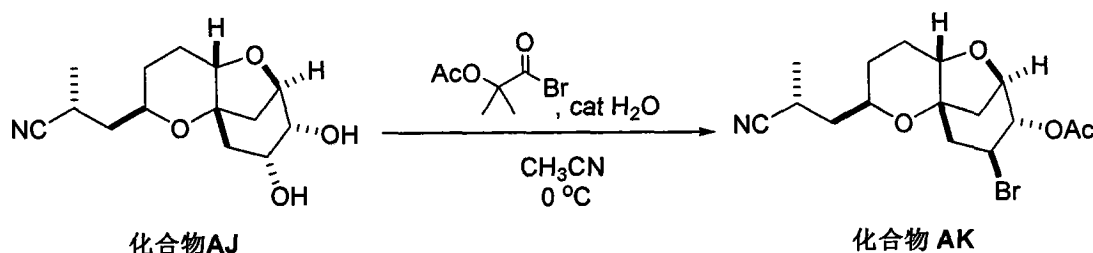
[0314] δ 122.60, 77.77, 77.04, 73.32, 69.40, 68.34, 66.55, 44.02, 40.11, 29.93, 28.74, 28.16, 22.25, 17.95

[0315] LRMS(ESI)m/z 实测值 289.95 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0316] 熔点 189 °C

[0317] 实施例 4 :从化合物 AJ 合成化合物 AK

[0318]



[0319] 方案 14

[0320] 将化合物 AJ(1 Wt,1V,1eq) 悬浮于乙腈 (5.00V) 并冷至 0 °C。以使内部温度不超过 7 °C 的速度加入 2-乙酰氧基-2-甲基丙酰溴 (0.938Wt,0.656V)。加完后,加入水 (0.002V, 3mol%),继续在 0 °C 下再搅拌 1 小时。将反应混合物用 MTBE(5.0V) 稀释。当内部温度降至 0 °C 后,在剧烈搅拌下小心加入 10wt% NaHCO_3 aq(5.0V,3.4eq),保持内部温度低于 7 °C,使所得混合物分配。留出有机层,水层用 MTBE(5.0V) 萃取。合并所有有机层,依次用下列物质洗涤 :1) 10wt% NaHCO_3 aq(2.0V,1.4eq) ;2) 水 (2.0V) ;3) 盐水 (2.0V),浓缩,得到粗品化合物 AK,为浅棕色油状物 (1.47Wt,1.04eq)。将该粗产物与甲苯 (4V x 3) 共沸干燥,无需纯化而用于下面的反应。

[0321] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

[0322] δ 5.20 (1H, br), 4.38 (1H, dd, $J = 6.5, 3.5\text{Hz}$), 4.21-4.23 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 10.0, 7.0\text{Hz}$), 3.79-3.83 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.30-2.34 (1H, m), 2.11-2.15 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.65-1.71 (1H, m), 1.57-1.62 (3H, m), 1.49-1.55 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.21-1.30 (1H, m)

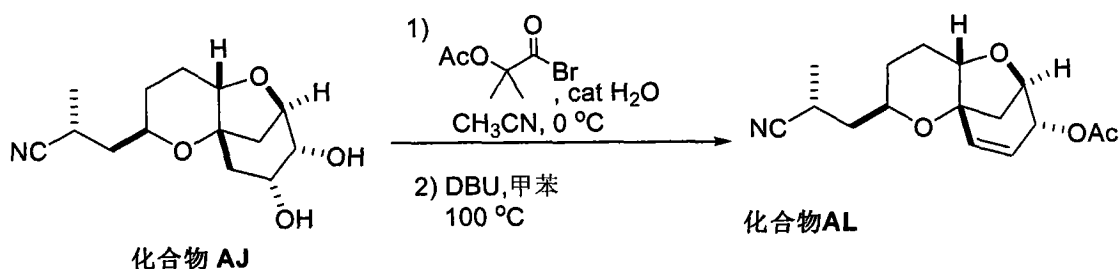
[0323] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3)

[0324] δ 169.39, 122.79, 78.13, 75.49, 75.42, 73.76, 68.45, 44.66, 43.48, 40.11, 29.48, 28.88, 28.38, 22.40, 21.12, 18.46

[0325] LRMS (ESI) m/z 实测值 393.96 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0326] 实施例 5 : 从化合物 AJ 合成化合物 AL

[0327]



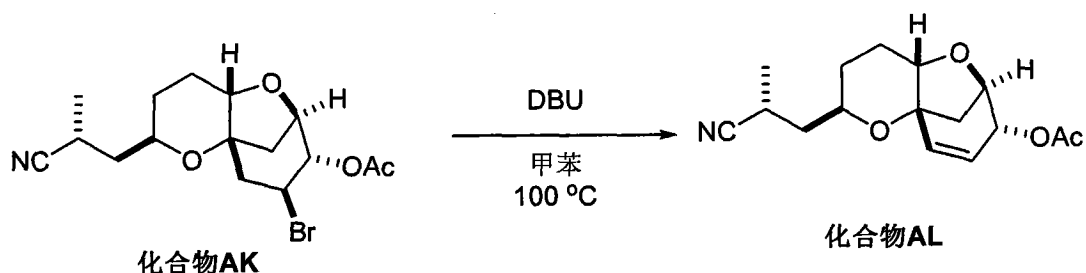
[0328] 方案 15

[0329] 将化合物 AJ (1Wt, 1V, 1eq) 悬浮于乙腈 (3.0V) 并冷至 0°C 。以使内部温度不超过 2°C 的速度加入 2-乙酰氧基-2-甲基丙酰溴 (1.02Wt, 1.30eq)。加完后, 加入乙腈-水混合物 (水 (0.0020V, 0.030eq) 和乙腈 (0.020V)), 继续在 0°C 下搅拌 2 小时。在剧烈搅拌下, 以使内部温度不超过 8°C 的速度加入 10wt% NaHCO_3 aq (5.0V) (放出 CO_2)。加入甲苯 (4.3Wt, 5.0V), 继续剧烈搅拌 3 分钟。使混合物分配, 留出有机层。水层用甲苯 (2.6Wt, 3.0V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 10wt% NaHCO_3 aq (3.0V); 2) 水 (2.0V)。

[0330] 将有机层转移至反应器中, 在大气压力下蒸馏除去 5Wt 溶剂。所述蒸馏包括将有机层加热至 90°C 除去乙腈, 然后将混合物加热至约 110°C 除去甲苯。冷至 80°C 后, 加入甲苯 (2.50Wt, 3V), 然后加入 DBU (1.12V, 1.14Wt, 2.00eq)。将混合物再加热至 100°C , 剧烈搅拌 17 小时。将反应混合物冷至 0°C , 以使内部温度不超过 8°C 的速度加入 1.00M HCl aq (4.5V, 1.2eq)。使所得混合物分配。留出有机层, 水层用甲苯 (1.73Wt, 2.0V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 1.00M HCl aq (0.50V, 0.13eq); 2) 10wt% NaHCO_3 aq (1.0V); 3) 水 (2.0Wt, 2.0V), 浓缩。残留的甲苯与 IPA (2.0V) 共沸除去, 得到粗产物, 为黄色固体。将粗品化合物 AL 悬浮于 IPA (5.0V) 并加热至 80°C 。经 2 小时将所得溶液冷至 0°C , 继续在 0°C 下再搅拌 30 分钟。过滤收集晶体, 用冷 IPA (1V) 洗涤, 然后再用庚烷 (1V) 洗涤, 干燥, 得到化合物 AL, 为白色粉末 (0.64Wt, 0.59eq)。浓缩母液, 用 IPA-庚烷 (1 : 1 v/v, 1.0V) 稀释。生成白色沉淀, 过滤收集, 用下列物质洗涤: 1) IPA-庚烷 (1 : 1 v/v, 0.4V); 2) 庚烷 (0.4V), 干燥, 得到另外的化合物 AL (0.043Wt, 0.040eq)。

[0331] 实施例 6 : 从化合物 AK 合成化合物 AL

[0332]



[0333] 方案 16

[0334] 将化合物 AK (1Wt, 1V, 1eq) 溶于甲苯 (5.0V)。在 23℃ 下加入 DBU (0.818Wt, 0.803V, 2.0eq), 所得混合物加热至 100℃。当化合物 AK 消耗完全后, 将反应混合物冷至 10℃, 加入 1M HCl (3.5V, 1.3eq)。将所得混合物剧烈搅拌 5 分钟, 使其分配。留出有机层, 水层用 MTBE (5.0V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 水 (2.0V); 2) 10wt% NaHCO₃ 溶液 (2.0V); 3) 水 (2.0V), 浓缩, 得到浅棕色油状物和水的混合物。将残留的水与庚烷 (3.0V x 3) 共沸除去, 得到粗品化合物 AL 为黄色固体 (0.65Wt, 0.83eq)。

[0335] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃)

[0336] δ 6.16 (1H, d, J = 10Hz), 5.60-5.63 (1H, m), 5.01-5.02 (1H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J = 5.0, 2.0Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 2.07-2.12 (1H, m) 2.03 (3H, s), 1.56-1.72 (4H, m), 1.49-1.55 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.5Hz), 1.22-1.30 (1H, m)

[0337] ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃)

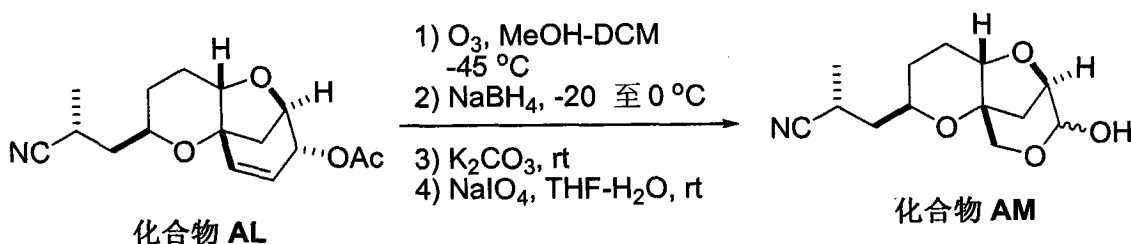
[0338] δ 170.10, 142.16, 122.82, 122.42, 79.43, 75.26, 74.81, 69.52, 68.48, 40.36, 29.62, 28.90, 28.77, 22.49, 21.26, 18.54

[0339] LRMS (ESI) m/z 实测值 314.04 [M+Na]⁺

[0340] 熔点 92℃

[0341] 实施例 7: 从化合物 AL 合成化合物 AM

[0342]



[0343] 方案 17

[0344] 将化合物 AL (1Wt, 1V, 1eq) 溶于 MeOH-DCM (5 : 3 v/v, 8.0V) 并冷至 -47℃。向混合物中通入 O₃, 保持内部温度低于 -42℃。当化合物 AL 消耗完后, 通入 N₂ 清除过量的 O₃, 直至反应器出口处过氧化物测定为阴性。

[0345] 然后将反应混合物升温至 -25℃, 加入 NaBH₄ (0.0753Wt, 0.580eq), 同时保持内部温度低于 -17℃。加完后, 将混合物在 -20℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至 0℃。加入 NaBH₄ (颗粒, 0.0753Wt, 0.580eq) (同时保持内部温度低于 3℃), 在 0℃ 下继续搅拌 1 小时。

[0346] 在 0℃ 下加入 K₂CO₃ (0.712Wt, 1.50eq), 将反应升温至 20℃。乙酸酯中间体消耗完全后 (约 4 小时), 将反应混合物冷至 0℃, 在剧烈搅拌下加入 wt% HCl aq (5.1Wt, 4.1eq)

调节 pH 至 6-7。

[0347] 将所得两相混合物部分浓缩 (至约 5.6Wt) 除去挥发物,再用水-THF(1 : 1 v/v, 4.0V) 稀释,冷至 15°C。加入 NaIO₄(1.47Wt, 2.00eq), 所得浆液在 20°C 下搅拌直至三醇消耗完全 (约 3 小时)。然后将反应混合物用 EtOAc(6.0V) 稀释, 剧烈搅拌 5 分钟, 通过硅藻土滤垫 (2Wt) 过滤。分离滤液 (F-1), 置于一旁, 滤饼用 EtOAc-EtOH(9 : 1 v/v, 4.0V) (滤液 : F-2) 洗涤。向 F-1 中加入 NaCl(1.0Wt), 所得混合物剧烈搅拌 5 分钟, 使其分配。留出有机层, 水层用 F-2 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤 : 1) 10wt% Na₂S₂O₃ aq(1.0Wt) ; 2) 水 (1.0V) ; 3) 水 (1.0V)。浓缩, 得到白色固体。残留的水和溶剂与 EtOAc(6.0V x 3) 共沸除去, 得到粗产物, 为白色固体 (0.84Wt, 0.96eq)。将该粗品悬浮于庚烷-EtOAc(1 : 1 v/v, 3.5V) 并加热至 80°C。所得溶液经 2 小时冷至室温 (在 ~65°C 开始沉淀)。将混合物再冷至 0°C, 再继续搅拌 1 小时。过滤收集晶体, 用冷庚烷-EtOAc(1 : 1 v/v, 1.8V) 洗涤, 在 N₂/ 真空下干燥, 得到化合物 AM, 为白色粉末 (0.58Wt, 0.67eq)。浓缩母液, 将其悬浮于庚烷-EtOAc(4 : 3 v/v, 0.9V) 中并加热至 80°C。所得澄清溶液经 2 小时冷至 20°C。将混合物再冷至 0°C, 再继续搅拌 1 小时。过滤收集晶体, 用冷庚烷-EtOAc(4 : 3 v/v, 0.50V) 洗涤, 在 N₂/ 真空下干燥, 得到另外的化合物 AM, 为白色粉末 (0.068Wt, 0.08eq)。

[0348] ¹H NMR (主要端基异构体, 500MHz, CDCl₃)

[0349] δ 4.96 (1H, s), 4.17 (1H, dd, J = 6.0, 3.5Hz), 3.90 (1H, d, J = 9.5Hz), 3.82-3.74 (2H, m), 3.41 (1H, dd, J = 10, 3.0Hz), 3.01 (1H, s), 2.95-2.85 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.22-2.15 (1H, m), 1.72-1.64 (1H, m), 1.63-1.48 (3H, m), 1.29 (3H, d, J = 13Hz), 1.30-1.18 (1H, m)

[0350] ¹³C NMR (主要端基异构体, 125MHz, CDCl₃)

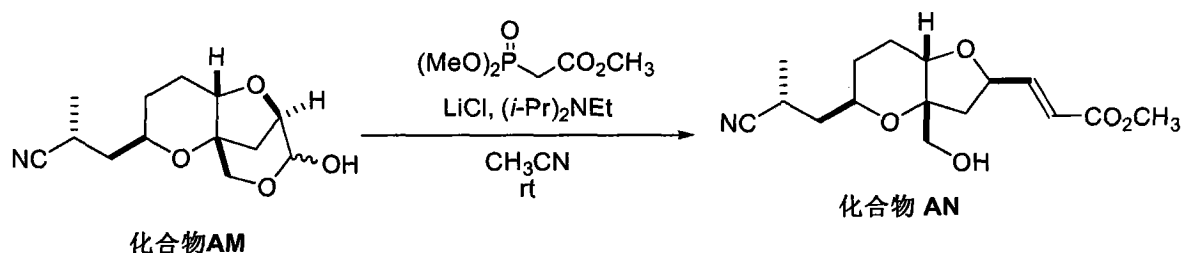
[0351] δ 122.81, 92.46, 77.17, 75.70, 72.43, 71.18, 68.36, 40.28, 29.82, 28.70, 28.40, 22.42, 18.52

[0352] LRMS(ESI)m/z 实测值 307.99 [M+MeOH+Na]⁺

[0353] 熔点 116°C

[0354] 实施例 8 : 从化合物 AM 合成化合物 AN

[0355]



[0356] 方案 18

[0357] 将化合物 AM(1Wt, 1V, 1eq) 悬浮于乙腈 (4.0V) 并冷至 10°C。加入 LiCl(0.184Wt, 1.10eq), 然后加入 N, N-二异丙基乙基胺 (0.825V, 1.20eq)。当内部温度降至 10°C 后, 以使内部温度不超过 13°C 的速度加入磷酰基乙酸三甲酯 (trimethyl phosphonoacetate) (0.703V, 1.10eq)。加完后, 将反应在 10°C 下搅拌 1 小时, 然后升温至 20°C。继续在 20°C 下搅拌直至化合物 AM 消耗完全。将反应混合物用 MTBE(8.0V) 稀释并冷至 0°C。在剧烈搅拌下加入 1.00M HCl aq(5.0V, 1.5eq), 同时保持内部温度低于 8°C, 使所得两相混合物分

配。留出有机层,水层用 MTBE(4.0V & 2.0V) 萃取。合并所有有机层,依次用以下物质洗涤: 1) 10wt% NaHCO₃ aq(3.0V); 2) 水(2.0V), 浓缩, 得到化合物 AN, 为淡黄色油状物(E: Z ~ 20: 1)。

[0358] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

[0359] δ 6.87(1H, dd, J = 16.0, 3.5Hz), 6.02(1H, dd, J = 16.0, 1.5Hz), 4.81-4.86(1H, m), 4.02(1H, dd, J = 9.0, 6.0Hz), 3.86-3.91(1H, m), 3.73(3H, s), 3.46-3.52(2H, m), 2.87-2.94(1H, m), 2.51(1H, dd, J = 14.0, 10.0Hz), 2.14(1H, dd, J = 7.5, 5.5Hz), 1.92-1.98(1H, m), 1.75-1.83(1H, m), 1.66-1.74(3H, m), 1.61-1.45(1H, m), 1.33(3H, d, J = 7.0Hz), 1.27-1.35(1H, m)

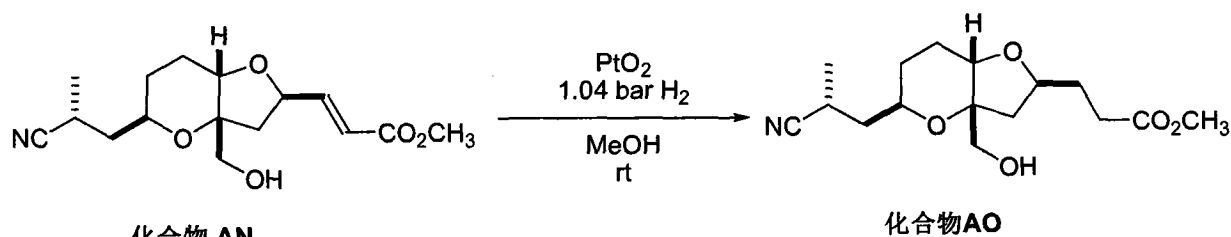
[0360] ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃)

[0361] δ 166.95, 148.24, 123.08, 120.00, 84.03, 74.31, 74.25, 67.85, 67.77, 51.85, 40.23, 35.52, 26.80, 24.18, 22.27, 18.30

[0362] LRMS(ESI)m/z 实测值 332.05[M+Na]⁺

[0363] 实施例 9: 从化合物 AN 合成化合物 AO

[0364]



[0365] 方案 19

[0366] 在 N₂ 下在反应器中装入 PtO₂(0.73wt%, 1.0mol%)。在 N₂ 下加入化合物 AN 的 MeOH(10.0V) 溶液。将所得浆液冷至 15°C, 在 1.04barH₂ 下搅拌。2 小时后, 将反应升温至 20°C, 继续搅拌直至化合物 AN 消耗完全。通过硅藻土滤垫(1Wt) 过滤反应混合物, 滤饼用 MeOH(5.0V) 洗涤。浓缩滤液, 残留的 MeOH 与 DCM(3.0V x 2) 无水共沸除去, 得到化合物 AO, 为灰色油状物(1.06Wt, 1.05eq)。该粗品无需纯化而用于下面的反应。

[0367] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

[0368] δ 4.18-4.23(1H, m), 3.82-3.91(2H, m), 3.67(3H, s), 3.53(2H, d, J = 6.5Hz), 2.86-2.93(1H, m), 2.40-2.46(1H, m), 2.31-2.38(2H, m), 2.17(1H, t, J = 7.0Hz), 1.85-1.92(1H, m), 1.59-1.84(6H, m), 1.49(1H, dd, J = 14.0, 5.5Hz), 1.32(3H, d, J = 7.5Hz), 1.23-1.30(1H, m)

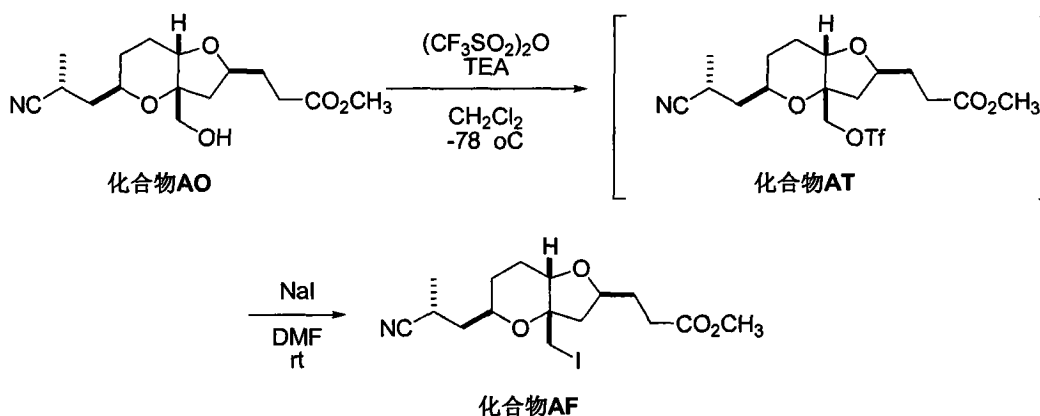
[0369] ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃)

[0370] δ 173.90, 123.10, 84.23, 74.90, 73.28, 68.31, 67.73, 51.81, 40.28, 35.99, 31.75, 30.78, 27.12, 24.03, 22.27, 18.32

[0371] LRMS(ESI)m/z 实测值 334.08[M+Na]⁺

[0372] 实施例 10: 从化合物 AO 合成化合物 AF

[0373]



[0374] 方案 20

[0375] 将化合物 A0 (1Wt, 1V, 1eq) 溶于 DCM (4.50V)。加入 TEA (1.16V, 0.84Wt, 2.60eq)，将混合物冷至 -70°C 。以使内部温度不超过 -65°C 的速度加入 Tf_2O (0.702V, 1.30eq) 的 DCM (1.50V) 溶液。加完后，将反应在 -73°C 下搅拌 1.5 小时，升温至 -20°C ，再在 -20°C 下搅拌 30 分钟。

[0376] 加入 DMF (3.0V)，将混合物升温至 0°C 。加入 NaI (0.674Wt, 1.40eq)，将反应再升温至 23°C 。三氟甲磺酸酯 (化合物 AT) 消耗完全后，将反应混合物用庚烷 (8.0V) 稀释并冷至 0°C 。加入水 (9.0V)，同时保持内部温度低于 10°C 。将所得两相混合物剧烈搅拌 3 分钟，然后分配。留出有机层，水层用 MTBE (6.0V) 萃取。合并所有有机层，依次用以下物质洗涤：1) 1.00M HCl aq (5.00V, 1.56eq)；2) 10wt% NaHCO_3 aq (2.0V)；3) 10wt% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq (2.0V)，4) 水 (2.0V)；5) 水 (2.0V)，浓缩。将残留物溶于 MTBE (6.0V)，加入硅胶 (1.0Wt)。将所得浆液在 22°C 下搅拌 5 分钟，然后过滤。滤器上的硅胶用 MTBE (8.0V) 洗涤，浓缩滤液，得到粗产物，为淡红色固体 (1.35Wt, 1.00eq)。

[0377] 将化合物 AF (1.35Wt, 1.00eq) 悬浮于 MTBE (1.4V) 并加热至 45°C 。加入庚烷 (2.8V)，同时保持内部温度在 40°C 和 45°C 之间。将所得澄清溶液经 1 小时冷至 22°C ，然后在 22°C 下搅拌 2 小时。将混合物冷至 0°C ，再继续搅拌 2 小时。过滤收集沉淀，用预冷的 (0°C) 庚烷 - MTBE (1 : 3 v/v, 2.8V) 洗涤，在 N_2 /真空下干燥 1 小时，得到化合物 AF，为浅褐色粉末 (0.98Wt, 0.72eq)。浓缩母液，再溶于 MTBE (0.33V)。加入庚烷 (0.33V)，将所得澄清溶液冷至 0°C 。加入非常少量的化合物 AF 晶体 (得自第一批产物) 作为晶种，继续在 0°C 下搅拌 15 小时。过滤收集沉淀，用预冷的 (0°C) 庚烷 - MTBE (1 : 2 v/v, 0.33V) 洗涤，在 N_2 /真空干燥 1 小时，又得到化合物 AF，为浅褐色粉末 (0.046Wt, 0.034eq)。

[0378] 化合物 AT

[0379] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

[0380] δ 4.46 (1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 4.38 (1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 4.21-4.26 (1H, m), 3.89 (1H, dd, $J = 8.5, 6.0\text{Hz}$), 3.81-3.86 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.93-3.00 (1H, m), 2.41-2.50 (2H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 1.64-1.92 (6H, m), 1.45 (1H, dd, $J = 14.5, 5.5\text{Hz}$), 1.25-1.35 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$)

[0381] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3)

[0382] δ 173.62, 122.86, 117.51, 81.84, 78.54, 74.57, 73.08, 68.63, 51.94, 40.16, 35.28, 31.77, 30.64, 27.13, 23.95, 22.33, 18.42

[0383] LRMS(ESI)m/z 实测值 446.12[M+Na]⁺

[0384] 化合物 AF

[0385] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

[0386] δ 4.21-4.26(1H, m), 3.78-3.83(2H, m), 3.67(3H, s), 3.44(1H, d, J = 10.0Hz), 3.37(1H, d, J = 10.0Hz), 2.99-3.03(1H, m), 2.49(1H, dd, J = 9.0, 8.5Hz), 2.42-2.47(1H, m), 2.32-2.38(1H, m), 1.80-1.89(3H, m), 1.63-1.75(5H, m), 1.33(3H, d, J = 7.5Hz), 1.24-1.30(1H, m)

[0387] ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃)

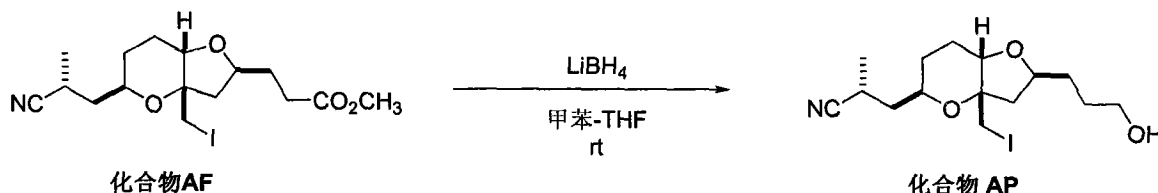
[0388] δ 173.74, 122.89, 81.75, 76.07, 75.10, 68.24, 51.86, 40.52, 39.00, 31.78, 30.75, 27.09, 24.36, 22.53, 18.72, 18.51

[0389] LRMS(ESI)m/z 实测值 444.02[M+Na]⁺

[0390] 熔点 69.5°C

[0391] 实施例 11:从化合物 AF 合成化合物 AP

[0392]



[0393] 方案 21

[0394] 将化合物 AF(1wt, 1V, 1eq) 溶于甲苯 (5.0V) 并冷至 10°C。加入 LiBH₄(2.0M 的 THF 溶液, 2.4V, 2.0eq), 在 20°C 下继续搅拌 18 小时。将反应混合物冷至 0°C, 在剧烈搅拌下缓慢倒入预冷的 (0°C) EtOAc(6V) 和 1.0M HCl aq(6.0V, 2.5eq) 的混合物中。反应器用 EtOAc(2V) 冲洗, 所得洗液与两相混合物合并。留出有机层, 水层用 EtOAc(5.0V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 10wt% NaHCO₃ aq(2V); 2) 水(2V), 浓缩。残留的水与甲苯(5V x 2) 共沸除去, 得到化合物 AP(0.93wt, 0.89eq)。

[0395] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

[0396] δ 4.24-4.30(1H, m), 3.86(1H, dd, J = 8.5, 6.0Hz), 3.78-3.83(1H, m), 3.62-3.68(2H, m), 3.44(1H, d, J = 10.5Hz), 3.38(1H, d, J = 10.5Hz), 2.99-3.04(1H, m), 2.51(1H, dd, J = 14.0, 8.5Hz), 2.06(1H, t, J = 6.0Hz), 1.86-1.92(1H, m), 1.59-1.78(9H, m), 1.33(3H, d, J = 7.0Hz), 1.24-1.31(1H, m)

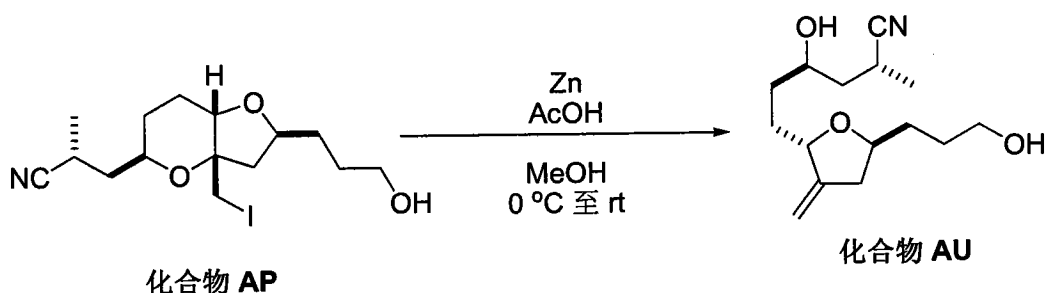
[0397] ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃)

[0398] δ 122.94, 82.70, 76.27, 76.25, 68.42, 62.77, 40.50, 39.08, 33.72, 29.67, 27.25, 24.59, 22.55, 19.08, 18.51

[0399] LRMS(ESI)m/z 实测值 416.02[M+Na]⁺

[0400] 实施例 12:从化合物 AP 合成化合物 AU

[0401]



[0402] 方案 22

[0403] 在 23°C 下向惰性反应器中加入 Zn 粉 (2.5Wt, 15eq)。加入 MeOH (5.0V), 然后加入 AcOH (2.0V, 14eq)。所得浆液在 23°C 下搅拌 20 分钟, 然后冷至 0°C。加入化合物 AP (1Wt, 1V, 1eq) 的 MeOH (5.0V) 溶液, 继续在 0°C 下剧烈搅拌 3 小时, 在 23°C 下剧烈搅拌 1.5 小时。将反应混合物用 EtOAc (20V) 稀释。过滤除去过量的 Zn 粉, 用 EtOAc (10V) 冲洗。滤液用 1.00M HCl aq (10V) 洗涤。留出有机层, 水层用 EtOAc (20V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 10wt% NaHCO₃ aq (20V); 2) 10wt% Na₂S₂O₃ aq (8V); 3) 盐水 (8V), 浓缩, 得到粗产物, 为淡黄色油状物。该粗品用快速柱色谱法纯化 (Biotage, 庚烷-EtOAc 3:7 → 2:8 → 0:10), 得到化合物 AU (0.62Wt, 0.90eq), 为淡黄色油状物。

[0404] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃)

[0405] δ 5.01 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.41 (1H, br), 4.08-4.12 (1H, m), 3.93 (1H, br), 3.60-3.68 (2H, m), 3.12 (1H, br), 2.97-3.05 (1H, m), 2.69-2.73 (1H, m), 2.45 (1H, br), 2.29-2.33 (1H, m), 1.53-1.80 (10H, m), 1.33 (3H, d, J = 7.5Hz)

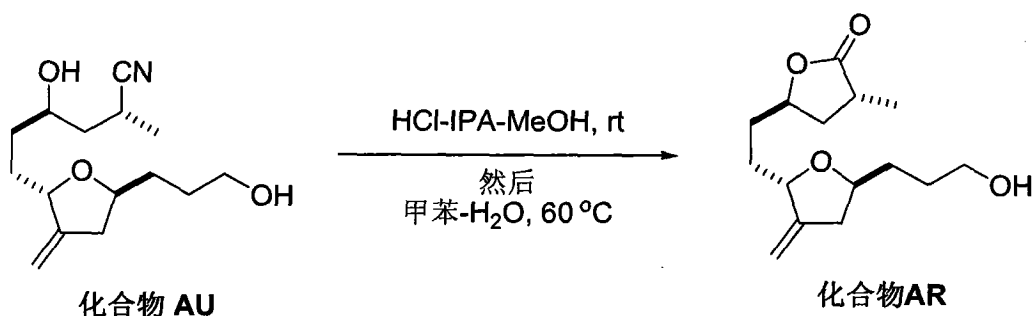
[0406] ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃)

[0407] δ 150.95, 123.29, 105.49, 79.66, 77.69, 68.79, 62.84, 41.83, 39.03, 34.33, 32.11, 30.89, 29.80, 22.93, 18.61

[0408] LRMS (ESI) m/z 实测值 289.96 [M+Na]⁺

[0409] 实施例 13: 从化合物 AU 合成化合物 AR

[0410]



[0411] 方案 23

[0412] 将化合物 AU (1Wt, 1V, 1eq) 溶于 MeOH (2.0V)。将混合物冷至 0°C, 加入 HCl (6M 的 IPA 溶液, 2.0V, 13eq)。将反应升温至 23°C, 继续搅拌直至化合物 AU 消耗完全 (约 20 小时)。反应混合物用甲苯 (8.0V) 和水 (4.0V) 稀释, 所得两相混合物在 60°C 下加热 3 小时。冷却后, 留出有机层, 水层用 EtOAc (8.0V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 10wt% NaHCO₃ aq (2.0V); 2) 盐水 (2.0V); 3) 水 (2.0V), 浓缩, 得到粗品化合物 AR (0.93Wt, 0.93eq), 为淡黄色油状物。将粗产物与甲苯 (8V x 2) 共沸干燥, 无需纯化而用

于下面的反应。

[0413] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

[0414] δ 4.98-4.99 (1H, m), 4.84-4.85 (1H, m), 4.49-4.54 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 4.00-4.05 (1H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 1.52-1.82 (7H, m), 1.26 (3H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.24-1.34 (1H, m)

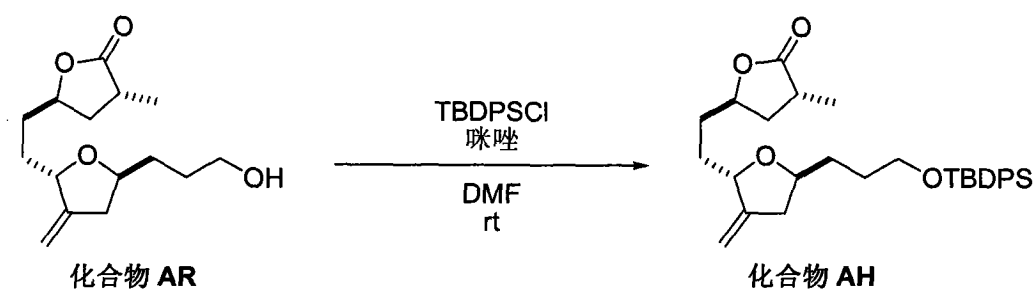
[0415] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3)

[0416] δ 180.34, 151.14, 105.39, 79.71, 78.84, 77.54, 62.72, 39.02, 35.69, 34.15, 32.19, 32.16, 31.50, 29.64, 16.02

[0417] LRMS (ESI) m/z 实测值 290.99 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0418] 实施例 14 : 从化合物 AR 合成化合物 AH

[0419]



[0420] 方案 24

[0421] 将化合物 AR (1Wt, 1V, 1eq) 溶于 DMF (2.0vol), 在 23°C 下加入 (0.330Wt, 1.30eq) (吸热)。咪唑完全溶解后, 将混合物冷至 10°C , 加入叔丁基二苯基氯甲硅烷 (TBDPSCI, 0.969V, 1.02Wt, 1.00eq)。将反应混合物在 10°C 下搅拌 1 小时, 升温至 23°C , 搅拌直至化合物 AR 消耗完全 (约 3 小时)。将反应混合物用庚烷 -MTBE 1 : 1 (8.0V) 稀释, 冷至 10°C 。在剧烈搅拌下加入水 (8.0V), 使所得混合物分配。留出水层。有机层再用水 (1.0V) 洗涤, 浓缩。残留的水和溶剂与甲苯 (8.0V x2) 共沸除去, 得到化合物 AH, 为无水油状物 (1.98Wt, 100%)。该粗产物无需纯化而用于下面的反应。

[0422] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3)

[0423] δ 7.65-7.67 (4H, m), 7.36-7.44 (6H, m), 4.99 (1H, dd, $J = 4.0, 2.5\text{Hz}$), 4.84 (1H, dd, $J = 4.0, 2.5\text{Hz}$), 4.50-4.55 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 3.97-4.02 (1H, m), 3.66-3.70 (2H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 2.61-2.66 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 1.50-1.81 (8H, m), 1.28 (3H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.04 (9H, s)

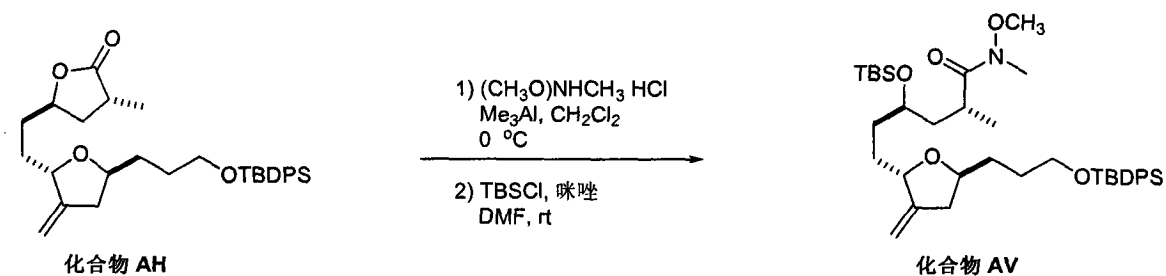
[0424] ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3)

[0425] δ 180.18, 151.68, 135.79 (4C), 134.21 (2C), 129.84 (2C), 127.89 (4C), 105.27, 79.58, 78.83, 77.38, 64.02, 39.08, 35.78, 34.20, 32.29, 31.76, 31.60, 29.31, 27.16 (3C), 19.48, 16.15

[0426] LRMS (ESI) m/z 实测值 529.26 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0427] 实施例 15 : 从化合物 AH 合成化合物 AV

[0428]



[0429] 方案 25

[0430] 向惰性反应器中装入 N, O-二甲基羟基胺盐酸盐 (0.298wt, 1.55eq)。加入 DCM (2.0V), 所得浆液冷至 -5°C 。以使内部温度不超过 3°C 的速度缓慢加入三甲基铝 (2.0M 的甲苯溶液, 1.48V, 1.50eq)。加完后, 将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。以使内部温度不超过 5°C 的速度加入化合物 AH (1wt, 1V, 1eq) 的 DCM (3.0V) 溶液, 继续在 0°C 下搅拌直至化合物 AH 消耗完全。向另一反应器中装入 20wt% Rochelle 盐 (10wt) 和 MTBE (10V), 冷至 0°C 。将反应混合物转移至预冷的两相混合物中, 同时保持内部温度低于 5°C 。所得混合物在 0°C 下剧烈搅拌 30 分钟, 然后使其分配。留出有机层, 水层用 MTBE (10V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 20wt% Rochelle 盐溶液 (5wt); 2) 水 (3V); 3) 盐水 (2V), 浓缩, 得到粗产物, 为淡黄色油状物。将粗产物与甲苯 (5V x 2) 共沸干燥, 无需纯化而用于随后的反应。

[0431] 将粗品羟基酰胺溶于 DMF (2.0V) 并冷至 10°C 。加入咪唑 (0.161wt, 1.20eq), 然后加入 TBSCl (0.297wt, 1.00eq)。将反应在 15°C 下搅拌 2 小时, 升至 23°C , 搅拌至羟基酰胺中间体消耗完全。将反应混合物用庚烷-MTBE 1:1 (10V) 稀释, 冷至 0°C 。加入水 (8V), 剧烈搅拌所得两相混合物, 使其分配。留出有机层, 水层用庚烷-MTBE (1:1v/v, 8.0V) 萃取。合并所有有机层, 依次用以下物质洗涤: 1) 水 (3.0V); 2) 盐水 (3.0V), 浓缩, 得到粗品化合物 AV (1.35wt, 0.99eq), 为淡黄色油状物。

[0432] 等同方案

[0433] 本领域熟练技术人员明白或能够确定仅用常规实验, 可得到许多本文描述的特定过程的等同方案。这些等同方案都被视为在本发明的范围内并被下面的权利要求涵盖。该申请中引用的所有参考文献、专利和专利申请的内容都通过引用并入本文。可选择那些专利、申请和其它文献中的适当的组成部分、过程和方法用于本发明及其实施方案。